

# NOGLE RØNTGENBIOLOGISKE FORSØG

MED ET TRANSPLANTABELT MUSECARCINOM  
OG ET TRANSPLANTABELT MUSELYMFO-  
SARKOM SOM BIOLOGISKE OBJECTER

(MIT DEUTSCHER ZUSAMMENFASSUNG)

AF

MOGENS THRANE



NYT NORDISK FORLAG · ARNOLD BUSCK  
KJØBENHAVN MCMXXXV



NOGLE RØNTGENBIOLOGISKE FORSØG MED  
ET TRANSPLANTABELT MUSECARCINOM  
OG ET TRANSPLANTABELT MUSE-  
LYMFOSARKOM SOM BIOLOGISKE  
OBJECTER



# NOGLE RØNTGENBIOLOGISKE FORSØG

MED ET TRANSPLANTABELT MUSECARCINOM  
OG ET TRANSPLANTABELT MUSELYMFO-  
SARKOM SOM BIOLOGISKE OBJECTER

(MIT DEUTSCHER ZUSAMMENFASSUNG)

AF

MOGENS THRANE



NYT NORDISK FORLAG · ARNOLD BUSCK  
KJØBENHAVN MCMXXXV

*Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige  
Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den  
medicinske Doktorgrad.*

*København, den 8. Maj 1935.*

*RICH. EGE*

*h. a. dec.*

*Mine forældre*

*lægerne Axel og Emilie Thrane*

*i taknemmelighed tilegnet.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## FORORD

De foreliggende undersøgelser er udført i aarene 1931—1933 under min ansættelse paa Radiumstationen for Jylland og den dermed forbundne radiologiske afdeling paa Aarhus Kommunehospital. Arbejdet er et led i den række røntgenbiologiske undersøgelser, der er udgaaet fra denne afdeling, medens overlæge, dr. med. C. Krebs har været afdelingens chef. Disse arbejder er paabegyndt af overlæge, dr. med. Krebs og fortsat af overlæge, dr. med. Juul og overlæge, dr. med. Wagner. Nærværende arbejde er nær knyttet til de forudgaaende arbejder.

De fortrinlige kaar, overlæge Krebs har skabt for det eksperimentelle arbejde paa Radiumstationen, er ogsaa kommet dette arbejde til gode, og jeg er overlæge Krebs taknemmelighed skyldig for stadig interesse og opmuntring under arbejdets udførelse.

Professor, dr. phil. Boysen-Jensen har givet mig gode raad. Dr. med. B. Faber har venligst hjulpet mig med dyrkningen af de to tumorer in vitro. Dr. E. Ebbenhøj har haft ledelsen af de regelmæssige kontrolmaalinger af afdelingens røntgenapparat. Laboratorieassistenterne fru Mielcke og frk. Bruun har ydet værdifuld hjælp.

Sekretær i Statistisk Departement, cand. polit. Colding-Jørgensen har været mig behjælpelig med de statistiske beregninger.

Landsforeningen til Kræftens Bekæmpelse, Anders Hasselbalch's Fond og Aarhus Kommunehospital har bidraget økonomisk til arbejdets udførelse.

Alle, der saaledes har ydet arbejdet støtte, bringer jeg herved min bedste tak.

*Mogens Thrane.*



## INDHOLDSFORTEGNELSE

|                  |    |
|------------------|----|
| INDLEDNING ..... | 11 |
|------------------|----|

### Kapitel I.

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| BESTRAALINGSTEKNIK, SVULSTMATERIALE, DYRE-<br>MATERIALE, FORSØGSANORDNING ..... | 17 |
| Bestraalingsteknik .....                                                        | 17 |
| Svulstmaterialet .....                                                          | 20 |
| Dyrematerialet .....                                                            | 22 |
| Forsøgsanordning .....                                                          | 23 |

### Kapitel II.

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| SAMMENLIGNING MELLEM YDEDYGTIGHEDEN AF<br>KANYLETRANSPLANTATIONSMETODEN OG DEN OPE-<br>RATIVE TRANSPLANTATIONSMETODE OG VALG AF<br>TRANSPLANTATIONSTEKNIK ..... | 25 |
| Egne forsøg .....                                                                                                                                               | 27 |

### Kapitel III

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| UNDERSØGELSE AF TRANSPLANTATIONSMETODENS<br>NØJAGTIGHED OG DERMED DENS ANVENDELIGHED<br>TIL RØNTGENBIOLOGISKE FORSØG ..... | 36 |
| Tumorerne anslagshyppigheder .....                                                                                         | 38 |
| Tumorerne latenstider .....                                                                                                | 48 |
| Væksthastigheden maalt med skabeloner .....                                                                                | 51 |

### Kapitel IV.

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CARCINOMETS DØDSDOSIS OG RELATIONEN MELLEM<br>RØNTGENDOSIS OG BIOLOGISK EFFECT ..... | 53 |
| Tidligere forsøg over tumorerne dødsdoser .....                                      | 53 |
| Egne forsøg .....                                                                    | 58 |

## Kapitel V.

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| STUDIER OVER LYMFOSARKOMETES DØDSDOSIS .....                                                     | 64 |
| Tidligere forsøg over lymfosarkomets dødsdosis .....                                             | 64 |
| Egne forsøg over lymfosarkomets dødsdosis .....                                                  | 65 |
| Tidligere forsøg over varigheden af resistensnedsættelsen ved universel røntgenbestraaling ..... | 67 |
| Egne forsøg over varigheden af resistensnedsættelsen ..                                          | 68 |

## Kapitel VI.

|                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| BESTRAALET OG UBESTRAALET SVULSTVÆVS IND-<br>FLYDELSE PAA RESISTENSEN .....                                               | 72  |
| Almindelig orientering .....                                                                                              | 74  |
| Tidligere forsøg over det røntgenbestraalede svulstvævs indflydelse paa resistensen .....                                 | 76  |
| Egne forsøg over det ubestraalede svulstvævs indflydelse paa resistensen .....                                            | 82  |
| Egne forsøg over røntgendræbt svulstvævs indflydelse paa resistensen mod senere implanteret homologt svulst-<br>væv ..... | 91  |
| Egne forsøg over røntgenbestraaling af svulstvæv dyrket<br>in vitro .....                                                 | 97  |
| RESUMÉ .....                                                                                                              | 100 |
| DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG .....                                                                                            | 107 |
| LITTERATURFORTEGNELSE .....                                                                                               | 115 |
| Fotografier og mikrofotografier .....                                                                                     | 119 |

## INDLEDNING

Det røntgenbestraalede svulstvævs indflydelse paa organismens resistens mod maligne svulster er et af de spørgsmaal, der tidligt har interesseret røntgenbiologerne. Man har til studier over dette spørgsmaal anvendt en række forskellige transplantationstumorer, mens kun faa forsøg herover er udført med tjærepenslingstumorer. Forsøgsresultaterne har været stærkt divergerende, idet nogle røntgenbiologer har fundet, at røntgenbestraalet svulstvæv under visse forhold øger organismens resistens mod transplantationstumorer (saaledes Contamin, 1910; Weed, Morton & Russ, 1914; Chambers, Scott & Ross, 1922), mens andre under lignende forhold ikke har kunnet bekræfte dette (Small, Evans, Krumbhar, 1925, I og II; Wood, Prigosen, 1925).

De experimentelle resultater har følgelig været genstand for meget forskellig vurdering. En tid haabede man at kunne anvende røntgenbestraalet svulstvæv til behandling af cancerpatienter, og denne behandling er blevet forsøgt (Kellock & Chambers, 1922; Chambers & Russ, 1926). Muligvis forsøges denne behandling endnu enkelte steder, thi saa sent som i 1930 fandt Mottram anledning til i *The Lancet* at advare herimod. Samtidig med, at disse terapeutiske forsøg udførtes i England, har i Tyskland Caspari, 1924, og hans skole gjort sig til talsmand for den opfattelse, at den gunstige virkning af røntgenbestraaling af en tumor for en væsentlig del skyldes dannelse og frigørelse af henfaldsprodukter (saakaldte »nekrohormoner«), der virker øgende paa organismens resistens mod tumoren. Caspari har ikke selv udført terapeutiske forsøg med røntgenbestraalet svulstvæv, da han ikke anser det for muligt ved en enkeltbestraaling at dræbe alle en tumormasses celler og derfor mener, at indførelsen

af røntgenbestraalet svulstvær rummer fare for tumoroverførelse, selvom bestrålingsdosis gøres meget stor.

Spørgsmaalet om det røntgenbestraalede svulstværns indflydelse paa resistensen er saaledes ikke afklaret, og da det frembyder en ikke ringe interesse, fandt jeg det i juni 1931 berettiget at gøre det til genstand for en nærmere undersøgelse.

Det valgtes at undersøge, om en behandling af hvide mus med røntgendræbt svulstvær over nogen indflydelse paa dyrenes resistens mod anslagsdygtigt svulstvær, der nogle dage senere transplanteres fra en tumor homolog med den røntgenbestraalede.

Da forsøgene paabegyndtes, raadete Radiumstationen over 2 transplantable svulster, hvis dødsdosis tidligere var gjort til genstand for forsøg, og disse to svulster er anvendt til forsøgene, der indgaar i dette arbejde. For Carcinom Krebs I var 21 Sabouraud-Noiré\*) fundet som dødsdosis (Krebs, 1929), mens 4 S-N. var fundet som dødsdosis for det transplantable muselymfosarkom, som det hidtil kun var lykkedes at transplantere paa mus, hvis resistens forud var nedsat med universel røntgenbestraaling (Krebs, Rask-Nielsen & Wagner, 1930 II).

De 3 første og ganske ens anlagte forsøg (forsøg nr. 1—3) udførtes med lymfosarkomet, og der anvendtes det samme røntgenbestraalingsapparat, som var anvendt til de tidligere udførte dødsdosisforsøg. Bestraalingsapparatet var et Symmetri-induktorium fra Reininger, Gebbert & Schall.

Sterilt udtaget lymfosarkomvær (om teknik se senere) blev bestraalet in vitro med 4 S-N; 142 kV; 2 mm Al-filter\*\*). Straks efter bestrålingen transplanteredes det bestraalede væv med anvendelse af »den operative transplantationsmetode« paa forsøgsmusene (om teknik se senere). Det var da hensigten en maa nedstid senere at bestraale forsøgsdyrene samt et tilsvarende antal kontroldyr universelt med røntgen for at nedsætte resistensen og dernæst transplantere baade forsøgsdyr og kontroldyr med ubestraalet lymfosarkomvær og undersøge, om den forudgaaende behandling af forsøgsdyrene med røntgenbestraalet lymfosarkom-

---

\*) Senere forkortet S-N.

\*\*) Umiddelbart før de tre forsøg, der blev paabegyndt samme dag, blev det maalt, at 4 S-N. givet efter doseringstabellen den paagældende dag, svarede til 1040 r, maalt paa lejret med Hammers dosimeter.

væv havde øvet en paa denne maade paaaviselig indflydelse paa forsøgsdyrenes resistens. En resistensøgning lod sig paa denne maade kun paavise, hvis den ikke ophævedes af den efterfølgende universelle røntgenbestraaling. Det viste sig imidlertid nu, at hos 4 af de 40 ubestraalede forsøgsmus i forsøg nr. 3 fremkom store lymfosarkomer paa transplantationsstedet 3 uger efter, at de var transplanterede med det med røntgendødsdosis bestraalede lymfosarkomvæv. Blandt de 80 forsøgsmus i forsøg nr. 1 og 2 fremkom der ingen svulster efter transplantationen med det røntgenbestraalede lymfosarkomvæv.

De 3 forsøg førtes ikke videre, da forsøgsresultatet viste, at lymfosarkomvæv, som til forsøgets formaal skulde være røntgendræbt, og som derfor var bestraalt med den dosis, der antoges for dødsdosis, endnu var anslagsdygtigt og i stand til at fremkalde store lymfosarkomer. Da der fremkom 4 lymfosarkomer blandt 40 forsøgsdyr, og da de fremkom paa transplantationsstedet og voksede ensartet, kan der ses bort fra muligt spontant opstaaede lymfosarkomer. Fotografi nr. 1, tavle I viser det ene af de 4 lymfosarkomer.

Til trods for, at det tidligere aldrig var lykkedes og ikke var anset for muligt at transplantere muselymfosarkomet paa mus, hvis resistens ikke var nedsat (Wagner, 1931), og til trods for, at lymfosarkomets dødsdosis i tidligere forsøg var fundet til 4 S-N., viste altsaa dette med andet formaal udførte forsøg, at det med »dødsdosis« bestraalede lymfosarkomvæv i 4 tilfælde fremkaldte store lymfosarkomer paa ubestraalede mus. Denne iagttagelse lod sig ikke forlige med tidligere iagttagelser og anskuelser om lymfosarkomets transplantabilitet og dødsdosis og blev derfor udgangspunkt for en del overvejelser og forsøg.

Forklaringen kunde søges indenfor alle 4 faktorer, der indgaar i saadanne forsøg, nemlig *dyremateriale*, *tumormateriale*, *transplantationsteknik* og *bestraalingsteknik*.

Den mulighed var til stede, at det anvendte *dyremateriale* eller det anvendte *svulstmateriale* var saa uensartet, at svingningerne fra transplantation til transplantation i tumors anslagsdygtighed paa grund af forhold, til hvilke man ikke har kendskab, og paa hvilke man derfor ikke kan øve indflydelse, er saa store, at meget forskellige resultater kan opnaas under tilsyneladende ens for-

søgsbetingelser. Det var muligt, at tumorens virulens<sup>\*)</sup> var steget, saa den nu i modsætning til tidligere var i stand til at slaa an paa ubestraalede mus, eller det var muligt, at bestraaing med 4 S-N. havde øget tumorens virulens, saa den nu var i stand til at slaa an paa ubestraalede dyr. Transplantation af bestraaet lymfosarkomvæv paa ubestraalede dyr var ikke tidligere forsøgt.

En Gennemgang af de tidligere forsøg over lymfosarkomets dødsdosis viste, at der til disse forsøg var anvendt en noget anden *transplantationsteknik* end til mine 3 ovenfor omtalte forsøg. Til forsøgene over lymfosarkomets dødsdosis var anvendt kanyletransplantationsmetoden, mens der til mine ovenfor omtalte forsøg anvendtes »den operative transplantationsmetode« (se senere), som Krebs, 1929, havde anvendt til forsøgene i sin disputats. Den mulighed var da ogsaa tilstede, at »den operative transplantationsmetode« var kanyletransplantationsmetoden overlegen.

Det anvendte bestraaingsapparat var som omtalt et Symmetriinduktorium fra Reininger, Gebbert & Schall, og om dette apparat véd man nu, at dets ydelse er lidet konstant. I tidligere arbejder fra Radiumstationen var man henvist til med dette apparatur at dosere paa tid paa grundlag af en S-N. doseringstabel. Alene de til grund for doseringstabellen liggende maalinge med S-N.-tabletter er jo behæftede med en vis, næppe ringe fejlmulighed, men saalænge den samme doseringstabel anvendes, kommer denne fejl, dersom apparatet iøvrigt er konstant, jo kun til at indgaa i doseringen som en systematisk fejl; værre er det, at apparatets ydelse under tilsyneladende samme forhold varierer i ikke ringe grad, og denne fejl indgaar ved dosering paa tid som en variabel faktor. Disse betragtninger rummer ingen kritik af den tidligere *bestraalingsteknik og doseringsnøjagtighed*, der var i god overensstemmelse med, hvad man da kunde opnaa, men med vor nuværende viden om og krav til røntgendosering er det berettiget at anse den tidligere dosering for unøjagtig og derfor behæftet med en ikke ringe fejlmulighed. Den mulighed var da tilstede, at uoverensstemmelser mellem tidligere og nærværende forsøg for en del beroede paa den mangelfulde dosering. Dette

---

<sup>\*)</sup> Ved en tumors virulens forstaas i denne afhandling tumors faktiske anslagskraft overfor mus, hvis resistens ikke er eksperimentelt ændret.

kunde forklare, at vævet havde bevaret sin anslagsdygtighed efter bestråling med 4 S-N., men derimod ikke, at transplantationen lykkedes paa mus, hvis resistens ikke var nedsat.

Endelig kunde det tænkes, at tumorens anslagsdygtighed vel nedsættes ved røntgenbestraaling, men at en endelig dødsdosis slet ikke findes, og at man derfor med det begrænsede antal dyr, man er henvist til at arbejde med, snart vil finde en og snart en anden »dødsdosis«.

I de følgende forsøg, der indgaar i dette arbejde, er det kommet mig til gode, at afdelingen netop ved disse forsøgs begyndelse blev forsynet med et nyt og tidssvarende røntgenapparat og maaleinstrumentarium.

Efter iagttagelse af anslag af lymfosarkomvæv, der var bestraalet med den tidligere fundne »dødsdosis«, maatte ogsaa den efter forsøg med det samme apparatur formodede dødsdosis for Carcinom Krebs I anses for mindre sikker, og af hensyn til de planlagte forsøg med røntgendræbt svulstvæv, blev det derfor nødvendigt ogsaa at optage undersøgelser over Carcinom Krebs I's eventuelle dødsdosis.

Dette blev yderligere ønskeligt, da Coutard's resultater (1934) af røntgenbestraaling med store doser har givet studier over tumorers dødsdoser fornyet interesse.

Herefter blev min arbejdsplan følgende:

- 1) Sammenligning af ydedygtigheden af »den operative transplantationsmetode« og »kanyltransplantationsmetoden« og paa grundlag heraf valg af transplantationsmetode til forsøgene (Kapitel II).
- 2) Forsøg over forskellen paa anslagshyppighederne i 2 dyregrupper indenfor samme transplantation og forsøg over forskellen paa anslagshyppighederne i forskellige transplanterationer ved transplantation af samme tumor fra passage til passage.

Igennem disse forsøg bedømmelse af transplantationsmetodens anvendelighed til strålebiologiske forsøg med de anvendte tumorer og det anvendte dyremateriale (Kapitel III).

- 3) Forsøg over spørgsmaalet, om der ved enkeltbestraaling in vitro findes en endelig dødsdosis for Carcinom Krebs I og i

bekræftende fald bestemmelse af denne dødsdosis' størrelse med anvendelse af moderne røntgendosering.

Forsøg paa bedømmelse af relationen mellem røntgendosis og den biologiske effekt, maalt ved det bestraaede vævs anslagsdygtighed (Kapitel IV).

- 4) Tilsvarende forsøg over lymfosarkomets dødsdosis samt forsøg paa udredning af, om den omstændighed, at man for lymfosarkomets vedkommende har været henvist til at transplantere det in vitro bestraaede svulstvæv paa universelt bestraaede mus, muligvis giver disse dødsdosisforsøg en øget usikkerhed (Kapitel V).
- 5) Forsøg over, om en tids vækst af en ubestraalet transplantationstumor øver indflydelse paa resistensen mod senere implanteret virulent væv fra en homolog tumor (Kapitel VI).
- 6) Forsøg over, om svulstvæv, der er bestraalet in vitro med 16000 r, (maalt i luft med Küstners intensimeter) øver indflydelse paa resistensen mod retransplantation med virulent svulstvæv fra en homolog tumor og forsøg paa udredning af forholdet mellem bestraalet og ubestraalet svulstvævs indflydelse paa resistensen (Kapitel VII).

## Kapitel I.

### **Bestraalingsteknik. Svulstmateriale. Dyremateriale. Forsøgsanordning.**

#### *Bestraalingsteknik.*

Til de i indledningen omtalte 3 forsøg anvendtes et Symmetri-induktorium fra Reininger, Gebbert & Schall. Umiddelbart før hvert forsøg paabegyndtes, maalttes intensiteten med et Hammers dosimeter, og der doseredes derefter paa tid efter afdelingens Sabouraud-Noiré-doseringstabel. Herved opnaaedes saavidt muligt at give samme doser, som tidligere er anvendt i arbejder fra afdelingen, og samtidig at vide hvor store disse doser er angivet i r Hammer, maalt paa underlag. Et halvt aars arbejde med dette bestraalingsapparat med næsten daglige maalinger med Hammers dosimeter viste mig imidlertid, at bestraalingsintensiteten under iøvrigt tilsyneladende ens forhold varierede i ikke ringe grad, hvorfor alle andre forsøg, der indgaar i denne forsøgsrække, er udført med afdelingens nye bestraalingsapparat, som netop blev anskaffet.

Samtlige efterfølgende forsøg er da udført med »Radio-Constant U« fra Koch & Sterzel, koblet efter Greinachers princip, saaledes at det tilnærmelsesvis giver en konstant ligespænding. Fødestrømmen til afdelingens røntgenapparater hidrørte efter installationen af »Radio-Constant-U« fra en 100 kVA-transformator hvis eneste opgave var at forsyne disse røntgenapparater.

Til alle forsøgene, undtagen det sidst udførte bestraalingsforsøg (forsøg nr. 69), er der anvendt samme »C. H. F. Müller Metwa Metalix«-rør, beregnet for en maksimalspænding paa 200 kV. Til forsøg nr. 69 anvendtes, da det første rør var blevet beskadiget, et andet røntgenrør af samme slags.

Af maaleinstrumenter er anvendt et Hammers dosimeter og et Küstners Eichstandgerät. Før Radio-Constant-apparatet anvendtes til forsøg, blev intensitet- og halveringslag ved forskellige spændinger og filtre maalt af fysikeren, magister Bøggild. Ligeledes justerede magister Bøggild det anvendte Hammers dosimeter efter Küstners Eichstandgerät (nr. 174). Korrektionen for den haarde stråling jeg har anvendt, er:  $\div$  ca. 6 % (anvendt til universelle bestrålinger af mus); for den blødere stråling jeg har anvendt, er korrektionen:  $\div$  ca. 7—8 % (anvendt til vævsbestråling in vitro).

Røntgenapparatets ydelse har ved maalingen med Küstners Eichstandgerät til stadighed været kontrolleret i samarbejde med dr. Erik Ebbehøj. Ved disse hyppige kontrolmaalingen har der ikke været iagttaget forskel i ydelsen, faldende udenfor maalenøjagtigheden. Dette er yderligere bekræftet derved, at apparatets ydelse ved de næsten daglig udførte bestrålingsforsøg af forskellig art før hvert forsøg er kontrolleret med Hammers dosimeter, og i de 2 aar forsøgene har været har apparatet under samme forhold altid ydet samme dosis. Den overordentlig konstante fødestrøm har sikkert her spillet en stor rolle.

Efter umiddelbart forudgaaende maaling af intensiteten er der i hvert forsøg doseret paa tid. Med dette apparatur og under disse forhold er det berettiget at antage, at man har været i stand til at give samme dosis og samme strålekvalitet paa de forskellige forsøgsdage i den tid, hvorover forsøgene har strakt sig. Jeg mener mig derfor berettiget til at antage, at doseringen har været eksakt.

Overalt i det følgende, hvor røntgendoser i egne forsøg bliver nævnt, er doserne, naar intet andet er anført, angivet i r, maalt i luft med Küstners Eichstandgerät. I enkelte tilfælde er doserne angivet i r, maalt med Hammers dosimeter liggende paa samme underlag, som de bestrålede biologiske objekter har ligget paa. I denne sidste dosisangivelse indgaar da baade sekundærstrålingen og den merangivelse, som justeringer har vist, at det paa-gældende Hammer dosimeter viser i forhold til Küstners Eichstandgerät.

Der er dels udført bestrålinger af svulstvær in vitro og dels universelle bestrålinger af levende hvide mus.

Til *bestraalingerne in vitro* anvendtes: 160 kilovolt; 4 milliampère; 2 millimeter aluminiumfilter; focusafstand 33 cm. Under disse forhold var røntgenbestraalingens halveringslag 0,22 mm Cu og straaleintensiteten pr. minut var 100 r, maalt med Hammers dosimeter med lejet som underlag for dosimeteret, mens straaleintensiteten pr. minut, maalt i luft med Küstners intensimeter var ca. 80 r, (mellem 78 og 79 r). Til bestraa-  
lingerne *in vitro* i dødsdosisforsøgene er ifølge sagens natur anvendt en række forskellige doser. Vævet er bestraalet ved stuetemperatur, liggende i en steril Petriskaal, holdt fugtigt med steril Tyrode-vædske og kun dækket af et lag ret tykt sterilt papir. Hvor man ved bestraa-  
lingerne *in vitro* har ønsket at arbejde med røntgendræbt svulstvæv, er altid anvendt samme røntgendosis, nemlig 20000 r, maalt med Hammers dosimeter med lejet som underlag = ca. 16000 r, maalt i luft med Küstners intensimeter. Vævet har i disse forsøg dels ligget i steril Petriskaal, dækket af et tyndt glaslaag, dels ligget som vævskultur i en Carrelflaske (lymfosarkomet), dels ligget som dækglasskultur, dækket af Marieglas (carcinomet). Skønt det bestraa-  
lede væv i disse forsøg saaledes ikke har været dækket af nøjagtig samme medium, anser jeg det dog for berettiget at regne med, at straaletilbudet til vævet i Petriskaalen under tyndt glassdække, i Carrelflasken under tyndt glassdække og i dækglasskulturen under Marieglasdække, har været ens under anvendelse af den paagældende straa-  
lekvalitet.

Til de *universelle bestraa-  
linger af levende hvide mus* anvendtes: 160 kilovolt; 4 milliampère; 5 millimeter aluminiumfilter; focusafstand 60 cm. Under disse forhold var røntgenstraa-  
lingens halveringslag 0,34 mm Cu og straaleintensiteten pr. minut, maalt med Hammers dosimeter med lejet som underlag, 20 r, mens straaleintensiteten pr. minut, maalt i luft med Küstners intensimeter, var 15 r. Dyrene blev bestraa-  
lede gaaende frit i en papkasse af mindre bundareal end straalekeglens udbredningsareal i den paagældende focusafstand, og papkassens højde var saa ringe, at dyrene vanskeligt kunde krybe ovenpaa hinanden. Til samtlige universelle bestraa-  
linger med resistensnedsættelse som formaal anvendtes 400 r, maalt med Hammers dosimeter med lejet som underlag = 300 r Küstner, maalt i luft. Denne dosis er

ca. 75 r-Hammer, maalt paa lejet, mindre end den dosis, der til samme formaal anvendtes paa afdelingen, da disse forsøg paa-begyndtes. Dosis 400 r-Hammer, maalt paa lejet, anvendtes, da et par orienterende forsøg syntes at vise, at denne dosis var den mindste dosis, der gav den maksimale anslagsprocent af lymfosarkomet.

#### *Svulstmaterialet.*

Til forsøgene er benyttet et transplantabelt musecarcinom og et transplantabelt muselymfosarkom.

*Carcinomet* er et adenocarcinom, som i 1924 blev fundet af Krebs som spontantumour hos en hunmus. Siden da er tumor transplanteret gennem mere end 100 passager og er benyttet til eksperimentelle arbejder af Krebs (1929), Juul (1929) og Wagner (1933). Wagner omtaler tumoren som Krebs Carcinom nr. 1. Tumors anslagshyppighed er steget meget betydeligt de første aar, den blev transplanteret. I eksperimenterne i Krebs' arbejde var dens anslagshyppighed ca. 40—60 %, mens den gennemsnitlige anslagshyppighed var 91,6 % i de to aar, forsøgene, der indgaar i dette arbejde, har varet. Samtidig med, at anslagshyppigheden er steget, er ogsaa antallet af svulster, der spontant gaar tilbage eller endog helt svinder, steget noget. I det foreliggende arbejde er 10—15 % af carcinomerne blandt kontrolmusene svundet spontant. Tumoren har jeg derfor ikke kunnet anvende til forsøg, hvori der indgaar en paavirkning af allerede tilstedeværende tumorer.

Tumoren er en hurtigt voksende svulst, der kan opnaa en størrelse, saa vægten af tumor ved dyrets død er større end vægten af resten af dyret. Tumor viser ikke mere makroskopisk synlige metastaser; makroskopisk synlig infiltrativ vækst iagttages undertiden, men er nu som tidligere sjælden. Tumorens histologiske billede er uforandret og ligner, som Krebs (1929) anfører, de tumorer, som Apolant (1906) kaldte adenocarcinoma simplex. Iøvrigt henvises til den nærmere beskrivelse i Krebs' disputats (1929). Fotografi nr. 2, tavle II, viser en mus med carcinom 35 dage efter implantationen.

*Lymfosarkomet*, der i den første meddelelse tillige kaldtes lymfomatosis infiltrans, blev fundet i 1928 i Krebs' laboratorium

og er udførligt undersøgt og beskrevet af Krebs, Rask-Nielsen & Wagner (1930 I). Krebs, Rask-Nielsen & Wagner mener, at det er samme lidelse, som man hos mennesker kalder lymfosarkom (1930 II).

Svulsten forholder sig i mange henseender som en almindelig malign transplantabel svulst af ringe virulens. Den lader sig overføre ved samme transplantationsteknik som andre transplantable svulster, men saaledes som tilfældet er med svagt virulente svulster, først efter nedsættelse af den nye værtsorganismes resistens gennem universel røntgenbestraaling af denne (Wagner 1929). Paa transplantationsstedet fremkommer i tilfælde af anslag en intumescens, bestaaende af celler af samme art, som de overførte; tumoren viser en udtalt saavel makroskopisk som mikroskopisk infiltrativ vækst, som intet vævslag skaaner, og som begynder allerede faa døgn efter transplantationen, og den frembyder patologiske organforandringer, der er, eller til forveksling minder om metastaser. Disse ofte allerede makroskopisk synlige organforandringer kan forekomme i alle organer og ses hyppigst i nyrer og lever. Foruden disse forhold, der kendes fra andre transplantationstumorer, er der hos mus, der efter transplantation med denne tumor har faaet anslag paa transplantationsstedet, undertiden iagttaget forandringer i det hvide blodbillede, tydede som leukæmiske og aleukæmiske leukæmier, og desuden ofte mere eller mindre udbredt lymfekirtelsvulst. Det er en erfaring, som mine egne iagttagelser af flere tusinde mus, transplanteret med lymfosarkom, har bekræftet, at omtalte organforandringer og lymfekirtelsvulst kun ses hos mus, der har anslag af lymfosarkom paa implantationsstedet. Hos dyr, der ikke har haft lokalt anslag paa implantationsstedet, er der heller ikke iagttaget saadanne forandringer, som er tydede som leukæmier, men paa dette sidste omraade har jeg ingen personlige erfaringer, da jeg ikke har udført hæmatologiske undersøgelser. Angaaende beskrivelsen af tumorens histologi henvises til den udførlige beskrivelse af Krebs, Rask-Nielsen & Wagner (1930 I).

Organforandringerne forekommer med stor lunefuldhed, idet der i nogle passager ikke ses makroskopisk synlige organforandringer, medens de i andre passager er udbredte og meget iøjnefaldende. Da yderligere hverken organforandringerne eller

blodbilledforandringerne iagttages uden anslag af tumor paa implantationsstedet, er hovedvægten i disse røntgenbiologiske forsøg lagt paa iagttagelse af anslagene paa implantationsstedet.

Med den virulens, tumor har haft under disse forsøgs udførelse, og med den røntgendosis, der er anvendt til nedsættelse af musenes resistens, har tumors anslagshyppighed gennemsnitlig været 81,2 %, mens anslagshyppigheden var 40—50 % ved den tidligere tilstedeværende virulens og den tidligere anvendte røntgendosis. Selv efter de i dette arbejde anvendte store universelle røntgendoser, svinder nogle af de fremkomne svulster igen. Muligvis er tumors virulens steget, men det er ikke let at bedømme, da anslagshyppigheden ved transplantation paa røntgenbestraalede mus retter sig efter den anvendte røntgendosis, og den dosis, der anvendtes i de første arbejder, der udførtes, blev givet med Symmetri-induktoriumapparatet, blev doseret paa tid efter en S.-N.-doseringstabel og blev angivet i brøkdele af HED og derfor vanskelig lader sig sammenligne med doser, maalt i r og givet med det meget konstante »Radio-Constant-U«-apparat. Det er sandsynligt, at den dosis, der er anvendt til resistensnedsættelse i dette arbejde, er betydeligt større, end de doser, der er anvendt i de første arbejder, der er udført med tumoren, derimod er den utvivlsomt mindre, end de doser, der anvendtes i aarene umiddelbart før dette arbejde paabegyndtes. (Om doserne se iøvrigt senere).

Fot. nr. 3, tavle III, viser et hurtigt voksende lymfosarkom paa en forbestraalet mus.

### *Dyrematerialet.*

De til forsøgene anvendte mus er for langt den overvejende dels vedkommende leverede fra samme museavler i København, men til nogle af forsøgene er der anvendt dyr fra afdelingens to andre museavlere, ligeledes i København. Dyrene har næsten udelukkende været hannmus. Dyrene har ved ankomsten til afdelingen vejjet 14—18 gram, og dyr, der ved ankomsten vejede mere end 18 gram eller mindre end 14 gram er ikke taget i forsøg. Herved er det opnaaet, at dyrene, der indgaar i forsøgene saa at sige alle har været dyr i vækst og af omtrent samme alder.

Dette er af betydning for at undgaa spontantumor, der forekommer sjældnest hos unge mus (Cramer 1932).

Paa det tidspunkt da musene sattes i forsøg, vejede de 15—19 gram.

#### *Forsøgsanordning.*

Indenfor hvert forsøg hidrører samtlige anvendte forsøgsmus og kontrolmus fra samme sending mus fra samme musefarmer. I de forsøg, hvori der indgaar hunmus, er der lige mange hunmus og hanmus blandt forsøgsmus og kontrolmus.

Til transplantationer, der skal vise, om en ændring af forsøgsmusenes resistens har fundet sted gennem forudgaaende paavirkninger, er samtlige forsøgsdyr og kontroldyr transplanterede fra samme svulst. Det tilstræbtes at gøre varigheden af passagerne lige lange og at anvende ens voksende svulster til transplantationerne. Carcinomet transplanteredes med ca. 20—35 dages mellemrum og lymfosarkomet med ca. 10—20 dages mellemrum.

Den del af svulsten, der anvendtes til transplantation, blev klippet i stykker af saa vidt mulig samme størrelse, hvilket man med rutine kan udføre med en ikke ringe nøjagtighed. De variationer, der fremkommer i størrelsen af de enkelte svulststykker, har næppe indflydelse paa transplantationsresultatet. Bashford, Murray, Haaland & Bowen (1908) angiver, at svulststykkets størrelse kan variere fra 0.005 til 0.03 gram (altsaa størrelsesforholdet 1 til 6), uden at transplantationsresultatet paavirkes, og størrelsen af mine implantationsstykker har netop ligget midt imellem disse grænser. (Dette svarer nemlig til størrelsen af et implantat, der bekvemt kan indlades i en lumbalkanyle).

Wagner (1933 Side 19) har udført tre forsøg over spørgsmaalet, om transplantationsudbyttet afhænger af det transplanterede stykkes størrelse. Wagner anvendte »smaa«, »middelstore« og »store« transplantationsstykker uden nærmere angivelse af størrelsen. Af forsøgene sluttede Wagner, »at store svulststykker giver noget større transplantationsudbytte end smaa, mens der næppe er forskel paa anslagsprocenten og vækstenergien af de svulster, der udvikles efter implantation af store og middelstore stykker«. De foreliggende anslagshyppigheder giver imid-

lertid ikke anledning til at antage, at der er forskel paa transplantationsudbyttet, og de ledsagende tabeller og aftryk af tumorskabeloner synes (med de smaa talstørrelser det drejer sig om) heller ikke at give nogen rimelig anledning til den dragne slutning. Wagner's forsøg er saaledes ikke i uoverensstemmelse med den almindelige anskuelse, at transplantationsstykkets størrelse kan variere indenfor vide grænser, uden at transplantationsudbyttet påvirkes deraf.

Efter at tumoren var blevet klippet i transplantationsstykker, transplanteredes afvekslende forsøgsdyr og kontroldyr, og stykkerne blev anvendt i den rækkefølge, hvori de tilfældigt laa i glasskaalen. (Angaaende transplantationsteknik se iøvrigt senere).

I forsøg nr. 4—12 incl. har observationstiden været 24 dage; i forsøg nr. 13—19 incl. 20 dage. I de andre forsøg har observationstiden været mindst 3 maaneder. Dyrene er secerede efterhaanden som de døde, og ved et forsøgs afslutning er de sidstlevende dyr dræbt og secerede. Pladsforholdene i musekælderen har forhindret, at alle dyrene fik lov at leve til den spontane død indtraadte. Nogle mus er paa grund af stærk raaddenskab, eller fordi de andre mus i glasset har ædt den døde mus, ikke blevet secerede. Herved er næppe sket nogen skade, da der i alle de tilfælde, hvor sektion er foretaget i tilslutning til et eftersyn af dyret i live er fundet overensstemmelse mellem tumorfundet ved sektion og tumorfundet ved undersøgelsen i levende live. Paa dette omraade har jeg erfaring fra flere tusind mus, som jeg har transplanteret med lymfosarkomet eller carcinomet og senere seceret.

I hvert forsøg er dyrene første gang eftersat 10 dage efter transplantationen, dernæst for lymfossarkomets vedkommende hver 5. dag, for carcinomets vedkommende hver 7. dag. Hver gang de er eftersat, er der med anvendelse af en skydelære tegnet en skabelon af de fundne tumors basis. (Herom nærmere senere).

Der er taget væv til mikroskopi fra hver enkelt svulst, og tumorerne er mikroskoperede fra passage til passage og herudover, naar det skønnedes ønskeligt.

## Kapitel II.

### **Sammenligning mellem ydedygtigheden af kanyletransplantationsmetoden og den operative transplantationsmetode og valg af transplantationsteknik.**

Til transplantation af musetumorer fremstillede C. O. Jensen (1902) oprindelig en emulsion af tumormassen. Den sterilt udtagne tumor blev stødt i en morter med fysiologisk saltvand og umiddelbart derefter injiceredes blandingen. Senere udarbejdede C. O. Jensen kanyletransplantationsmetoden og gik over til at benytte denne. Ved denne metode klippes den sterilt udtagne tumor i smaastykker; et saadant lille stykke tumurvæv indlades i en kanyle (lumbalkanyle), idet man anbringer tumorstykket paa spidsen af kanylen, hvorefter man med en hurtig bevægelse trækker stiletten et stykke tilbage, og tumorstykket indsuges herved i kanylen. Derefter indføres kanylen subcutant paa en mus, og tumorstykket skydes ud med stiletten. C. O. Jensen (1903) havde først det indtryk, at kanyletransplantationsmetoden gav det bedste udbytte, men en optælling af anslagene ved de to metoder viste ham, at udbyttet tværtimod var bedre ved injektion af sønderdelt tumormasse i Ringers væske. Den dragne slutning forudsætter, at det var muligt at foretage sammenligninger fra passage til passage. Jensen fremhæver imidlertid samtidig, at kanyletransplantationen har den fordel, at implantatet ved denne metode er lettere at følge, navnlig i den første tid.

Siden C. O. Jensen's forsøg er saa at sige al overførelse af pattedyrstumorer sket ved kanyletransplantation eller tumor-emulsionsinjection. Kun fremstillingen af tumoremulsionen har undergaaet forandringer (Cramer 1932).

Krebs (1929) anvendte en noget anden teknik ved indførelse af transplantatet, idet han under antiseptiske forholdsregler inci-

derede dyrets hud, løsnede denne stumt fra underlaget ved hjælp af en Pean's arterieklemme og anbragte transplantatet i det dannede ret store subcutane hulrum. Krebs udførte transplantationen paa denne maade for at undgaa indstikningen gennem den ikke sikkert sterile hud.

Juul (1929) anvendte til sine første forsøg samme transplantationsmetode som Krebs, men gik senere over til kanyletransplantationsmetoden, og siden da er kanyletransplantationsmetoden anvendt til alle transplantationsarbejder, udført paa Radiumstationen, og de to metoder er blevet anset for jævnbyrdige.

I 1930 meddelte Putnoky, at det var lykkedes ham at føre Ehrlich's musecarcinom over paa rotter og at føre svulsten gennem 28 rottepassager. Putnoky's transplantationsteknik er identisk med den af Krebs' anvendte.

Peyton Rous' hønsesarkom, som lader sig overføre gennem cellefrit filtrat, overførtes oprindeligt lettest herved, naar der til filtratet sættes et indifferent, lidt irriterende stof, som f. eks. steril kiselgur (Rous & Murphy 1913).

Der er saaledes iagttagelser, der tyder paa, at en svulstoverførelse lettes gennem en vis vævslæsion paa indførelsesstedet.

Alle tidligere transplantationsforsøg med lymfosarkomet var udført med kanyletransplantationstekniken, og ved disse forsøg var det blandt andet fundet, at lymfosarkomet ikke gav anslag paa sunde mus, og at dets dødsdosis var relativ lille (4 S-N.). Ved det i indledningen omtalte forsøg opnaaedes ved anvendelse af den operative transplantationsteknik anslag af bestraalet lymfosarkomvæv paa mus, hvis resistens ikke var kunstig nedsat. Dette kunde muligvis skyldes, at de to transplantationsmetoder ikke, som tidligere ment, var jævnbyrdige, men at den operative transplantationsmetode, der fremkalder en noget større — men dog moderat — vævslæsion, er mere ydedygtig end kanyletransplantationsmetoden. Da den mest ydedygtige metode maatte antages at være den bedst anvendelige til de planlagte forsøg over tumorenes røntgendødsdosis og til de planlagte forsøg over resistensforandringer hos mus efter forudgaaende behandling af dyrene med røntgenbestraalet væv, fik det yderligere interesse at udføre forsøg til sammenligning af metodernes ydedygtighed. Derimod

synes transplantation med tumoremulsion mindre anvendelig til de planlagte dødsdosisbestemmelser. Foruden bestrålingsbeskadigelsen vilde svulstvævet under sønderdelingen og emulgeringen udsættes for en vis molest, og det maa forekomme usikkert, hvorledes vævet vil reagere paa denne dobbelte molest, og det vil derfor blive vanskeligt at vurdere indvundne forsøgsresultater. Ogsaa til forsøgene over dyrenes resistensforandringer er tumoremulsionsinjection mindre anvendelig som transplantationsmetode, da det i en del af disse forsøg vil være nødvendigt efter en vis tids forløb radikalt at fjerne det overførte svulstvæv, og dette vil ikke kunne lade sig gøre, hvis emulsionsinjection er anvendt. Der er derfor kun udført sammenlignende forsøg mellem ydedygtigheden af de 2 metoder, ved hvilke det overførte væv udsættes for den mindst mulige molest, og ved hvilke transplantationen sker med et enkelt lille tumorstykke.

### Egne forsøg.

Til sammenligning af metodernes ydedygtighed er anvendt *I.* transplantation af carcinomet paa ubestraalede mus, *II.* transplantation af lymfosarkomet paa mus, hvis resistens forud var nedsat gennem universel røntgenbestraaling («forbestraalede mus»), og *III.* transplantation af lymfosarkom paa ubestraalede mus.

#### I.

##### *Carcinomet.*

Til sammenligning af kanyltransplantationstekniken og operationstransplantationstekniken er anvendt 9 transplantationer, der udførtes for at holde svulsten i live. I hvert forsøg blev halvdelen af dyrene transplanterede med den ene teknik, halvdelen med den anden. De anvendte transplantationsstykker var lige store.

I tabel nr. 1 ses anført, hvor mange svulster der fremkom i de 2 grupper. I tællerne er angivet antallet af fremkomne svulster, i nævnerne antallet af dyr, der var levende ved første eftersyn.

Tabel nr 1.

Sammenligning mellem operationstransplantationstekniken og kanyletransplantationstekniken.

(Tællerne viser antallet af fremkomne anslag; nævnerne viser antallet af levende mus ved første eftersyn).

|                                         | For-<br>søg 4  | For-<br>søg 5   | For-<br>søg 6  | For-<br>søg 7  | For-<br>søg 8   | For-<br>søg 9   | For-<br>søg 10  | For-<br>søg 11  | For-<br>søg 12  | Ialt             |
|-----------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Operationstrans-<br>plantationstekniken | $\frac{7}{10}$ | $\frac{8}{9}$   | $\frac{9}{12}$ | $\frac{8}{10}$ | $\frac{17}{17}$ | $\frac{10}{10}$ | $\frac{12}{12}$ | $\frac{12}{12}$ | $\frac{7}{11}$  | $\frac{90}{103}$ |
| Kanyletransplan-<br>tationstekniken     | $\frac{8}{10}$ | $\frac{10}{10}$ | $\frac{8}{9}$  | $\frac{7}{10}$ | $\frac{13}{18}$ | $\frac{8}{8}$   | $\frac{10}{12}$ | $\frac{10}{12}$ | $\frac{10}{12}$ | $\frac{84}{101}$ |

Tabellen viser umiddelbart, at der ikke er iagttaget nogen sikker forskel paa anslagshyppighederne ved de to metoder.

Tabel nr. 2 viser for de samme forsøg fordelingen af antallet af svulster, der inden 24 dage (d. v. s. ved første 3 eftersyn) naaede en saadan størrelse, at de var anvendelige til transplantation i store forsøg.

Tabel nr. 2.

Sammenligning mellem operationstransplantationstekniken og kanyletransplantationstekniken.

(Tællerne viser antallet af store svulster; nævnerne viser antallet af mus, levende ved første eftersyn.)

|                                         | For-<br>søg 4  | For-<br>søg 5  | For-<br>søg 6  | For-<br>søg 7  | For-<br>søg 8  | For-<br>søg 9  | For-<br>søg 10 | For-<br>søg 11 | For-<br>søg 12 | Ialt             |
|-----------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| Operationstrans-<br>plantationstekniken | $\frac{4}{10}$ | $\frac{2}{9}$  | $\frac{0}{12}$ | $\frac{4}{10}$ | $\frac{1}{17}$ | $\frac{5}{10}$ | $\frac{4}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{1}{11}$ | $\frac{23}{103}$ |
| Kanyletransplan-<br>tationstekniken     | $\frac{1}{10}$ | $\frac{3}{10}$ | $\frac{0}{9}$  | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{18}$ | $\frac{0}{8}$  | $\frac{0}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{5}{101}$  |

Som det ses, er antallet af store svulster større ved operationstransplantationstekniken. Spørgsmaalet er, om denne forskel falder udenfor, hvad tilfældigheder kan fremkalde. Et indtryk

heraf kan man faa ved at udtrykke forskellen paa de to hyppigheder  $(a)$  som et multiplum af middelfejlen paa forskellen  $(\mu)$ . Middelfejlen paa forskellen findes efter formlen:

$$\mu^2 = \mu_1^2 + \mu_2^2$$

hvor  $\mu_1$  og  $\mu_2$  er middelfejlene paa de enkelte hyppigheder, og middelfejlen paa hver enkelt hyppighed findes efter formlen:

$$\text{middelfejlen}^2 = \frac{p(1 \div p)}{n \div 1}$$

hvor  $p$  er den hyppighed, der er konstateret blandt  $n$  iagttagelser.

Ved den operative metode er der da fremkommet 23 transplantable svulster blandt 103 dyr, d. v. s. 22,3 %. Ved kanyletransplantationsmetoden fremkom 5 blandt 101 dyr, d. v. s. 4,95 %.

$$a \text{ er da } = 0,173.$$

$$\mu = 0,047.$$

$$a = 3,7 \mu.$$

Da forskellen er 3,7 gange middelfejlen, tør man sige, at der er en reel forskel mellem de to metoder.

Medens ansagshyppigheden er ens ved begge metoder, er væksthastigheden i den første tid større ved operationstransplantationstekniken end ved kanyletransplantationstekniken. Det er muligt, at denne forskel udlignes under svulsternes senere vækst. Dette forhold har ikke kunnet bedømmes af materialet, da et ikke ringe antal tumorbærende mus efter 3 eftersyn (24. dag efter transplantationen) er dræbt til forskellige forsøg.

Tabel nr. 3 viser antallet af mus, der ved anvendelse af de to transplantationsmetoder døde før første eftersyn, der fandt sted den 10. dag efter transplantationen. Tællerne angiver antallet af døde mus, nævnerne antallet af transplanterede mus.

Tabel nr. 3.

Sammenligning af antallet af mus, der døde inden første eftersyn ved de to transplantationsmetoder.

(Tællerne viser antallet af mus, døde før første eftersyn; nævnerne viser antallet af transplanterede mus.)

|                                         | For-<br>søg 4  | For-<br>søg 5  | For-<br>søg 6  | For-<br>søg 7  | For-<br>søg 8  | For-<br>søg 9  | For-<br>søg 10 | For-<br>søg 11 | For-<br>søg 12 | Ialt            |
|-----------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Operationstrans-<br>plantationstekniken | $\frac{0}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{11}$ | $\frac{2}{19}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{5}{108}$ |
| Kanyletransplan-<br>tationstekniken     | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{1}{19}$ | $\frac{2}{10}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{8}{107}$ |

Som det umiddelbart ses, er der ingen forskel paa dødeligheden inden første eftersyn ved de to metoder.

## II.

*Lymfosarkomet transplanteret paa mus,  
der var forbestraalede med 300 r.*

Tilsvarende forsøg er udført med lymfosarkomet. Ogsaa her anvendtes en række transplantationer, der udførtes for at holde tumoren i live. Alle dyrene, der indgaar i et forsøg, er bestraalede samtidig, gaaende frit omkring i bestraalingskassen. Umiddelbart efter bestraalingen er de delt i to grupper og transplanterede. Der er udført 7 forsøg. Observationstiden var 20 dage.

Tabel nr. 4 viser antallet af anslag i forhold til antallet af mus, levende ved første eftersyn.

Tabel nr. 4.

Sammenligning mellem operationstransplantationstekniken og kanyletransplantationstekniken.

(Tællerne viser antallet af fremkomne anslag; nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn.)

|                                         | For-<br>søg 13  | For-<br>søg 14 | For-<br>søg 15  | For-<br>søg 16  | For-<br>søg 17  | For-<br>søg 18 | For-<br>søg 19 | Ialt            |
|-----------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Operationstrans-<br>plantationstekniken | $\frac{10}{10}$ | $\frac{8}{8}$  | $\frac{7}{9}$   | $\frac{11}{11}$ | $\frac{10}{11}$ | $\frac{9}{10}$ | $\frac{6}{10}$ | $\frac{61}{69}$ |
| Kanyletransplan-<br>tationstekniken     | $\frac{9}{9}$   | $\frac{6}{9}$  | $\frac{11}{12}$ | $\frac{7}{10}$  | $\frac{8}{9}$   | $\frac{6}{9}$  | $\frac{5}{9}$  | $\frac{52}{67}$ |

Som det ses, er der ingen sikker forskel paa anslagshyppighederne ved anvendelse af de to metoder.

Tabel nr. 5 viser det antal fremkomne svulster, der var store nok til at anvendes til transplantationen i store forsøg, samt antallet af mus, der var levende ved første eftersyn.

Tábel nr. 5.

Sammenligning mellem operationstransplantationstekniken og kanyletransplantationstekniken.

(Tællerne viser antallet af store svulster; nævnerne viser antallet af mus, levende ved første eftersyn.)

|                                         | For-<br>søg 13 | For-<br>søg 14 | For-<br>søg 15 | For-<br>søg 16 | For-<br>søg 17 | For-<br>søg 18 | For-<br>søg 19 | Ialt            |
|-----------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Operationstrans-<br>plantationstekniken | $\frac{6}{10}$ | $\frac{4}{8}$  | $\frac{3}{9}$  | $\frac{2}{11}$ | $\frac{4}{11}$ | $\frac{3}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{23}{69}$ |
| Kanyletransplan-<br>tationstekniken     | $\frac{5}{9}$  | $\frac{1}{9}$  | $\frac{2}{12}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{0}{9}$  | $\frac{1}{9}$  | $\frac{0}{9}$  | $\frac{10}{67}$ |

Variationerne fra passage til passage er her i flere tilfælde saa store, at man ikke tør føle sig sikker paa, at de skyldes tilfældigheder, men snarere maa hævde, at der maa have været visse forskelligheder paa de enkelte dyregruppers resistens eller svulsters virulens. Dette forhold, som vil blive nærmere drøftet i det følgende kapitel, gør det nødvendigt, at være varsom med de slutninger, der drages.

Forskellen paa hyppighederne ( $a$ ) er 0,184.

Middelfejlen paa forskellen ( $\mu$ ) er 0,072.

Man har da:

$$a = 2,6 \mu.$$

Forskellen er altsaa ikke saa stor, at man kan sige, at der af denne iagttagelse alene foreligger bevis for en reel forskel mellem de to metoder.

Tabel nr. 6 viser, hvor mange dyr der døde inden første eftersyn, der fandt sted 10 dage efter transplantationen. Tællerne viser antallet af mus, der døde før første eftersyn, og nævnerne viser antallet af transplanterede mus.

Tabel nr. 6.

Sammenligning mellem antallet af mus, der ved anvendelse af de to transplantationsmetoder døde før første eftersyn.

(Tællerne viser antallet af mus, der døde før første eftersyn; nævnerne viser antallet af transplanterede mus.)

|                                         | For-<br>søg 13 | For-<br>søg 14 | For-<br>søg 15 | For-<br>søg 16 | For-<br>søg 17 | For-<br>søg 18 | For-<br>søg 19 | Ialt            |
|-----------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Operationstrans-<br>plantationstekniken | $\frac{0}{10}$ | $\frac{3}{11}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{12}{81}$ |
| Kanyletransplan-<br>tationstekniken     | $\frac{1}{10}$ | $\frac{2}{11}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{14}{81}$ |

Som det umiddelbart ses, er der ingen forskel paa dødeligheden ved de to metoder.

### III.

#### *Lymfosarkomet transplanteret paa ubestraalede mus.*

Da anslagshyppigheden ved transplantation af carcinomet paa ubestraalede mus og ved transplantation af lymfosarkomet paa forbestraalede mus ved anvendelse af kanyletransplantationstekniken er meget høj, er mulighederne for forøgelse af anslagshyppigheden ved anvendelse af en endnu mere ydedygtig teknik selvsagt ret smaa. Anderledes maa det stille sig ved anvendelse af en tumor, der kun har ringe anslagshyppighed paa det anvendte dyremateriale. Efter at det var lykkedes at faa anslag af bestraalet lymfosarkomvæv paa ubestraalede mus, forsøgte det at faa anslag af ubestraalet lymfosarkomvæv paa ubestraalede mus, og til hvert af disse forsøg anvendtes begge transplantationsmetoder. Det viste sig, at anslag fremkom med stor lunefuldhed, i nogle transplantationer slet ikke, i andre derimod med ikke ringe hyppighed. I 5 forsøg fremkom der anslag.  $\frac{5}{6}$  af samtlige paa ubestraalede mus fremkomne lymfosarkomer svandt igen, og der var ingen forskel paa antallet af svulster, der svandt ved anvendelse af den ene og den anden transplantationsmetode\*).

\*) Fot. nr. 4, tavle IV, viser et lymfosarkom paa en ubestraalet mus.

Tabel nr. 7.

Sammenligning mellem operationstransplantationstekniken og kanyletransplantationstekniken.

(Tællerne viser antallet af anslag; nævnerne viser antallet af dyr, levende ved første eftersyn.)

|                                         | For-<br>søg 20 | For-<br>søg 21 | For-<br>søg 22  | For-<br>søg 23  | For-<br>søg 24  |
|-----------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Operationstrans-<br>plantationstekniken | $\frac{9}{14}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{10}{24}$ | $\frac{12}{23}$ | $\frac{14}{20}$ |
| Kanyletransplan-<br>tationstekniken     | $\frac{1}{15}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{9}{24}$  | $\frac{6}{24}$  | $\frac{6}{22}$  |

Som det ses, er anslagshyppigheden i alle 5 forsøg størst i grupperne transplanterede med operationstransplantationstekniken. I forsøgene 21 og 22 er det umiddelbart indlysende, at forskellen kan være tilfældig, mens dette maa forekomme mindre sandsynligt for de 3 andre forsøgs vedkommende. For at undersøge dette nærmere, er for hvert enkelt forsøg beregnet middelfejlen paa forskellen mellem hyppighederne i de to forsøgsgrupper.

I tabel nr. 8 er angivet antallet af dyr og tumoranslag i hver gruppe, anslagshyppigheden, kvadratet paa middelfejlen, forskellen mellem anslagshyppighederne, forskellens middelfejl og forskellen mellem anslagshyppighederne udtrykt som multiplum af middelfejlen.

Tabel nr. 8.

Beregning til undersøgelse af, om der er en statistisk paaviselig forskel paa de to transplantationsmetoders ydedygtighed.

| For-<br>søg | Teknik           | Antal<br>dyr | Antal<br>anslag | An-<br>slags-<br>hyp-<br>pighed | Middel-<br>fejls-<br>kvadrat | Forskel<br>mellem<br>anslags-<br>hyppig-<br>hederne | Forskel-<br>lens<br>middel-<br>fejls | Forskel<br>mellem<br>anslags-<br>hyppig-<br>hederne |
|-------------|------------------|--------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 17          | Kanyle . . . . . | 15           | 1               | 0,067                           | 0,0044                       |                                                     |                                      |                                                     |
|             | Operation . . .  | 14           | 9               | 0,643                           | 0,0177                       | 0,576                                               | 0,15                                 | 3,8 $\mu$                                           |
| 18          | Kanyle . . . . . | 12           | 0               | 0,000                           | ca. 0,0065                   |                                                     |                                      |                                                     |
|             | Operation . . .  | 10           | 1               | 0,100                           | 0,0100                       | 0,100                                               | 0,13                                 | 0,8 $\mu$                                           |
| 19          | Kanyle . . . . . | 24           | 9               | 0,375                           | 0,0102                       |                                                     |                                      |                                                     |
|             | Operation . . .  | 24           | 10              | 0,417                           | 0,0106                       | 0,042                                               | 0,14                                 | 0,3 $\mu$                                           |
| 20          | Kanyle . . . . . | 24           | 6               | 0,250                           | 0,0082                       |                                                     |                                      |                                                     |
|             | Operation . . .  | 23           | 12              | 0,522                           | 0,0113                       | 0,272                                               | 0,11                                 | 1,9 $\mu$                                           |
| 21          | Kanyle . . . . . | 22           | 6               | 0,273                           | 0,0091                       |                                                     |                                      |                                                     |
|             | Operation . . .  | 20           | 11              | 0,700                           | 0,0111                       | 0,427                                               | 0,14                                 | 3,1 $\mu$                                           |

Heller ikke herefter tør man være *helt* sikker paa, at forskellene er væsentlige, selvom det ikke er særlig sandsynligt, at rene tilfældigheder kan have frembragt netop en saadan fordeling af forskellene. Det har da interesse at skaffe sig et overblik over, hvor stor den samlede forskel er. Et saadant overblik kan man skaffe sig ved hjælp af de beregnede tilfældes metode (Westergaard & Nybølle, 1927). Gennem denne metode beregner man, hvilket antal anslag man tilsammen vilde have opnaaet, dersom de iagttagne hyppigheder var iagttaget paa et lige stort materiale i alle 5 forsøg. Man overfører altsaa iagttagelserne til et fælles sammenligningsniveau. Tabel nr. 9 viser de udførte beregninger.

Tabel nr. 9.

Udregning af anslagshyppighederne ved de to transplantationsmetoder efter beregnede tilfældes metode.

| <i>Operationstransplantationstekniken</i> |       | Antal<br>dyr | Anslags-<br>hyppig-<br>hed | Beregnet<br>antal<br>anslag | Middel-<br>fejl-<br>kvadrat |             |
|-------------------------------------------|-------|--------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
|                                           |       | <i>a</i>     | <i>p</i>                   | <i>a p</i>                  | $\mu^2$                     | $a^2 \mu^2$ |
| Forsøg nr. 17                             | ..... | 15           | 0,643                      | 9,65                        | 0,0177                      | 3,98        |
| — - 18                                    | ..... | 12           | 0,100                      | 1,20                        | 0,0100                      | 1,44        |
| — - 19                                    | ..... | 24           | 0,417                      | 10,00                       | 0,0106                      | 6,11        |
| — - 20                                    | ..... | 24           | 0,522                      | 12,53                       | 0,0113                      | 6,51        |
| — - 21                                    | ..... | 22           | 0,700                      | 15,40                       | 0,0111                      | 5,37        |
|                                           |       |              |                            | 48,78                       |                             | 23,41 Ialt  |
| <i>Kanyletransplantationstekniken</i>     |       |              |                            |                             |                             |             |
| Forsøg nr. 17                             | ..... | 15           | 0,067                      | 1                           | 0,0044                      | 0,99        |
| — - 18                                    | ..... | 12           | 0,000                      | 0                           | 0,0069                      | 0,99        |
| — - 19                                    | ..... | 24           | 0,375                      | 9                           | 0,0102                      | 5,88        |
| — - 20                                    | ..... | 24           | 0,250                      | 6                           | 0,0082                      | 4,72        |
| — - 21                                    | ..... | 22           | 0,273                      | 6                           | 0,0094                      | 4,55        |
|                                           |       |              |                            | 22                          |                             | 17,13 Ialt  |

Efter den udførte beregning er forskellen mellem det beregnede antal anslag blandt musene, som transplanteredes med operationstransplantationstekniken og samme antal dyr, der transplanteredes med kanyletransplantationstekniken:

$$48,78 \div 22,00 = 26,78.$$

Middelfejlen paa dette tal er:

$$\mu = \sqrt{17,13 \div 23,41} = 6,4.$$

Den beregnede forskel er saaledes: 4,2  $\mu$ . Herefter maa man sige, at det er paavist, at der er størst anslagshyppighed blandt de operationstransplanterede mus.

*Som resultat af forsøgene til sammenligning af de to transplantationsmetoders ydedygtighed kan anføres:*

Operationstransplantationsmetoden er kanyletransplantationsmetoden overlegen. Dette viser sig ved forsøg med 2 tumorer med stor anslagshyppighed (carcinomet transplanteret paa ubestraalede dyr, og lymfosarkomet transplanteret paa forbestraalede dyr) gennem en øget væksthastighed, medens anslagshyppighederne ikke ændres. Ved forsøg med en tumor med ringe anslagshyppighed (lymfosarkomet transplanteret paa ubestraalede dyr) viser det sig gennem en øget anslagshyppighed. Paa grundlag af disse forsøg er operationstransplantationsmetoden anvendt til forsøgene i dette arbejde.

For de hæmatologiske studier, der udføres med denne tumor, kan det blive af værdi at transplantere tumor paa ubestraalede dyr, da man da undgaar den universelle røntgenbestraalings forstyrrende indflydelse paa blodbilledet og blodlegemet.

Det er tidligere i op mod 1000 tilfælde forsøgt at overføre lymfosarkomet til ubestraalede mus (Wagner, 1931). At det ikke tidligere er lykkedes kan ikke henføres til anvendelse af kanyletransplantationstekniken, da man jo nu ogsaa faar anslag med denne metode. Det maa derfor gennem disse forsøg anses for paavist, at lymfosarkomets virulens er tiltaget med aarene.

Den iagttagne forskel paa de to transplantationsmetoders ydedygtighed skyldes formentlig, at transplantatet møder gunstigere vækstbetingelser, naar det anbringes i et i lettere grad vævslæderet omraade. Forsøgene synes da at sandsynliggøre traumets betydning for en malign tumors vækstbetingelse.

### Kapitel III.

#### Undersøgelse af transplantationsmetodens nøjagtighed og dermed dens anvendelighed til røntgenbiologiske forsøg.

I de foregaaende orienterende undersøgelser med valg af teknik for øje er som biologiske kriterier anvendt tumorerens anslagshyppigheder og deres væksthastigheder, udtrykt ved antallet af tumorer, der inden en vis tid naaer en vis størrelse.

I de fleste experimentelle arbejder med transplantable svulster som biologisk objekt anvendes følgende biologiske kriterier for forholdet mellem tumorerens virulens og musenes resistens: *tumorerens anslagshyppighed*, *latenstid* og *væksthastighed* og i nogle arbejder tillige dyrenes levetid. Det maa anses for utvivlsomt, at anslagshyppighed, latenstid og væksthastighed er tre forskellige ytringsformer af tumors angrebsevne i forhold til de anvendte mus' resistens. Derimod er *musenes levetid*, naar man da ikke arbejder med de mest virulente metastaserende tumorer, man kender, næppe direkte afhængig af tumorerens virulens, men for en væsentlig del afhængig af intercurrente lidelser og af tidspunktet for tumors gennembrydning af huden med deraf følgende infektion. En noget vexlende intercurrent dødelighed vil derfor tilføre forsøgsresultaterne en ukendt variabel faktor, der som levetiden anvendes som biologisk maalestok fra forsøg til forsøg.

Woglom (1929), der har en meget stor, personlig erfaring gennem mange aars arbejde med forskellige transplantationstumorer, advarer imod anvendelse af mus levetid som biologisk kriterium for tumorerens virulens. Under forsøgsbetingelser som de i dette arbejde foreliggende kan der yderligere mod levetidens

anvendelse som biologisk kriterium indvendes, at man ikke nøjagtig kender dyrenes alder ved forsøgenes begyndelse, selvom man ved den anvendte fremgangsmaade kan vide, at de er nogenlunde lige gamle. Dyrenes levetid vil derfor ikke blive forsøgt anvendt til bedømmelse af forskel paa tumorers virulens i de forskellige dyregrupper. Tilbage bliver da anslagshyppighederne, latenstiden og væksthastigheden.

Den makroskopiske afgørelse af, om tumoranslag er til stede eller ikke, er i øvede hænder meget sikker. Antallet af anslag bliver derfor et med stor sikkerhed bestemt tal. Ved latenstiden forstaas i dette arbejde antallet af dage, fra transplantationen fandt sted til det første eftersyn, ved hvilket der paavises en tumor. Naar eftersynene finder sted paa ganske bestemte dage efter transplantationen, bliver ogsaa dette kriterium meget sikkert bestemt.

Væksthastigheden er derimod vanskeligere at bedømme. I almindelighed anvendes tegninger af tumorernes basis. Selve tegningen af skabelonerne kan med øvelse udføres med stor sikkerhed.

Det er af stor vigtighed for vurderingen af forsøgsresultaterne at kende de spontane svingninger, der forekommer i tumorernes anslagshyppigheder, latenstider og væksthastigheder fra passage til passage og i forskellige dyregrupper indenfor samme passage. Undersøgelser herover danner det nødvendige grundlag for bedømmelse af svulstmaterialets og dyrematerialets anvendelighed til straalobiologiske forsøg og i det hele taget til forsøg af enhver art. *Anslagshyppighedernes variationer* kan gøres til genstand for en statistisk vurdering. *Latenstidernes variationer* kan anskueliggøres gennem simple talopstillinger. Derimod vil det være et haabløst forehavende at undersøge, hvilke *variationer der for skabelonernes vedkommende* falder indenfor og hvilke, der falder udenfor det ved tilfældigheder mulige. Det usikkerhedsmoment, der er indskudt mellem det, der skal maales (tumorernes masse) og det, der staar til raadighed for bedømmelsen (tegninger af tumorernes basis) er for stort til at gøre saadanne undersøgelser rimelige. Mere end et groft skøn eller fingerpeg kan skabelonerne ikke yde.

## Tumorernes anslagshyppigheder.

### A.

*Forsøg over anslagshyppighedernes variation fra passage til passage, naar den operative transplantationsmetode anvendes.*

#### *Carcinomet.*

Til bedømmelse af anslagshyppighedernes variation fra passage til passage er anvendt en del transplantationer, som udførtes specielt med disse undersøgelser for øje, og desuden de grupper kontrol dyr, der indgaar i forsøgene, og som repræsenterer forskellige passager. De mus, der døde før første eftersyn, er udsendt som ikke indgaaende i forsøgene. I disse forsøg indgaar 658 mus, repræsenterende 38 passager. Den gennemsnitlige anslagshyppighed var 91,6 %. Anslagshyppigheden i hver enkelt af de 38 passager er udregnet, og det er dernæst undersøgt, om de afvigelser, der iagttages fra den gennemsnitlige anslagshyppighed, er større end venteligt paa grund af rene tilfældigheder, eller med andre ord om afvigelserne fra den gennemsnitlige anslagshyppighed svarer til, hvad man efter den experimentelle fejllov kan vente.

Tabel nr. 10 viser disse beregninger, og nederst i tabellen er angivet beregningernes resultat. Som det ses, fordeler de enkelte hyppigheder sig omkring den gennemsnitlige hyppighed paa en maade, der er godt forenelig med, hvad der efter den exponentielle fejllov kan ventes og navnlig i betragtning af, at ogsaa den til beregningerne anvendte gennemsnitshyppighed er empirisk bestemt og middelfejlene derfor for smaa.

*For carcinomets vedkommende er der altsaa ikke iagttaget større forskelle i anslagshyppighed fra passage til passage, end rene tilfældigheder kan have frembragt.*

Tabel nr. 10.

*Carcinomets anslagshyppigheder fra passage til passage.*

| Forsøg<br>nr. | Antal<br>dyr<br>$n$ | Antal<br>Anslag | Hyppig-<br>hed<br>$p$ | Afvigelse<br>$a = p \div P$ | Middel-<br>fejl<br>$\mu$ | $\frac{a}{\mu}$ |
|---------------|---------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------|
| 25            | 24                  | 23              | 0,958                 | 0,042                       | 0,060                    | 0,7             |
| 26            | 22                  | 22              | 1,—                   | 0,084                       | 0,063                    | 1,3             |
| 27            | 23                  | 22              | 0,957                 | 0,041                       | 0,062                    | 0,7             |
| 28            | 23                  | 20              | 0,870                 | $\div$ 0,046                | 0,062                    | $\div$ 0,7      |
| 29            | 23                  | 21              | 0,913                 | $\div$ 0,003                | 0,062                    | $\div$ 0,0      |
| 30            | 20                  | 18              | 0,900                 | $\div$ 0,016                | 0,066                    | $\div$ 0,2      |
| 31            | 20                  | 17              | 0,850                 | $\div$ 0,066                | 0,066                    | $\div$ 1,0      |
| 60            | 16                  | 15              | 0,938                 | 0,022                       | 0,075                    | 0,3             |
| 61            | 12                  | 11              | 0,917                 | 0,001                       | 0,087                    | 0,0             |
| 62            | 20                  | 20              | 1,—                   | 0,084                       | 0,066                    | 1,3             |
| 63            | 18                  | 18              | 1,—                   | 0,084                       | 0,070                    | 1,2             |
| 64            | 19                  | 13              | 0,684                 | $\div$ 0,232                | 0,068                    | $\div$ 3,4      |
| 65            | 18                  | 18              | 1,—                   | 0,084                       | 0,070                    | 1,2             |
| 66            | 20                  | 20              | 1,—                   | 0,084                       | 0,066                    | 1,3             |
| 67            | 14                  | 14              | 1,—                   | 0,084                       | 0,080                    | 1,1             |
| 68            | 19                  | 18              | 0,947                 | 0,031                       | 0,068                    | 0,5             |
| 69            | 19                  | 19              | 1,—                   | 0,084                       | 0,068                    | 1,2             |
| 101           | 30                  | 27              | 0,900                 | $\div$ 0,016                | 0,054                    | $\div$ 0,3      |
| 102           | 9                   | 9               | 1,—                   | 0,084                       | 0,102                    | 0,8             |
| 103           | 10                  | 6               | 0,600                 | $\div$ 0,316                | 0,097                    | $\div$ 3,3      |
| 104           | 19                  | 19              | 1,—                   | 0,084                       | 0,068                    | 1,2             |
| 105           | 16                  | 14              | 0,875                 | $\div$ 0,041                | 0,075                    | $\div$ 0,5      |
| 75            | 12                  | 10              | 0,833                 | $\div$ 0,083                | 0,087                    | $\div$ 1,0      |
| 76            | 6                   | 5               | 0,833                 | $\div$ 0,083                | 0,130                    | $\div$ 0,6      |
| 77            | 4                   | 4               | 1,—                   | 0,084                       | 0,167                    | 0,5             |
| 78            | 5                   | 4               | 0,800                 | $\div$ 0,116                | 0,145                    | $\div$ 0,8      |
| 79            | 8                   | 7               | 0,875                 | $\div$ 0,041                | 0,110                    | $\div$ 0,4      |
| 80            | 19                  | 16              | 0,842                 | $\div$ 0,074                | 0,068                    | $\div$ 1,1      |
| 81            | 14                  | 12              | 0,857                 | $\div$ 0,059                | 0,080                    | $\div$ 0,7      |
| 82            | 15                  | 15              | 1,—                   | 0,084                       | 0,077                    | 1,1             |

| Forsøg<br>nr.     | Antal<br>dyr<br>$n$ | Antal<br>Anslag | Hyppig-<br>hed<br>$p$ | Afvigelse<br>$a = p \div P$ | Middel-<br>fejl<br>$\mu$   | $\frac{a}{\mu}$ |
|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|
| 83                | 14                  | 14              | 1,—                   | 0,084                       | 0,080                      | 1,1             |
| 84                | 14                  | 12              | 0,857                 | $\div$ 0,059                | 0,080                      | $\div$ 0,7      |
| 85                | 13                  | 13              | 1,—                   | 0,084                       | 0,084                      | 1,0             |
| 95                | 14                  | 14              | 1,—                   | 0,084                       | 0,080                      | 1,1             |
| 96                | 31                  | 22              | 0,710                 | $\div$ 0,206                | 0,053                      | $\div$ 3,9      |
| 86                | 17                  | 16              | 0,941                 | 0,025                       | 0,072                      | 0,3             |
| 87                | 15                  | 14              | 0,933                 | 0,017                       | 0,077                      | 0,2             |
| 88                | 43                  | 41              | 0,953                 | 0,037                       | 0,045                      | 0,8             |
| Ialt. . . . . 658 |                     | 603             | $P = 0,916$           |                             | 16 negative<br>22 positive |                 |

### Resultat:

| Antal afvigelser             |       |    |          | »Faktisk ‰ | »Ventet ‰ |
|------------------------------|-------|----|----------|------------|-----------|
| Mindre end $\frac{1}{2} \mu$ | ..... | 9  | passager | 23,7       | 38,3      |
| — 1 -                        | ..... | 23 | —        | 60,5       | 68,3      |
| — 2 -                        | ..... | 35 | —        | 92,1       | 95,5      |
| — 3 -                        | ..... | 35 | —        | 92,1       | 99,7      |
| — 4 -                        | ..... | 38 | —        | 100,0      | 100,0     |

### Lymfosarkomet.

Tilsvarende forsøg er udført med lymfosarkomet. Ogsaa her er de mus, der dør før første eftersyn udskudt som ikke indgaaende i forsøgene. I forsøgene indgaar 815 mus, fordelende sig paa 45 passager og med den gennemsnitlige anslagshyppighed 81,2 %. Tabel nr. 11 viser de udførte beregninger og beregningernes resultat. Som det ses af tabellen, er den faktiske fordeling af hyppighederne saaledes, at antallet af hyppigheder, der er samlet om gennemsnittet, er langt mindre, end man maatte vente, dersom rene tilfældigheder var aarsag til udsvingene.

For lymfosarkomets vedkommende er der altsaa iagttaget større variation i anslagshyppighed fra passage til passage, end rene tilfældigheder kan antages at have frembragt.

Anslagshyppighederne fra transplantation til transplantation varierer altsaa for lymfosarkomets vedkommende i en saadan grad, at man ikke med sikkerhed tør drage slutninger fra forsøg til forsøg, naar forsøgsdyrene er fra forskellige leveringer, og de anvendte svulster er forskellige, idet de eventuelle forskelle i nogle tilfælde kan skyldes alene disse omstændigheder, og saa-aaledes ikke behøver at skyldes den særlige maade forsøgsdyrene

Tabel nr. 11.

*Lymfosarkomets anslagshyppigheder fra passage til passage.*

| Forsøg<br>nr. | Antal<br>dyr<br>$n$ | Antal<br>Anslag | Hyppig-<br>hed<br>$p$ | Afvigelse<br>$a = p \div P$ | Middel-<br>fejls<br>$\mu$ | $\frac{a}{\mu}$ |
|---------------|---------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| 32            | 21                  | 21              | 1, —                  | 0,188                       | 0,087                     | 2,2             |
| 33            | 16                  | 15              | 0,938                 | 0,126                       | 0,101                     | 1,2             |
| 34            | 15                  | 9               | 0,600                 | $\div$ 0,212                | 0,104                     | $\div$ 2,0      |
| 35            | 12                  | 9               | 0,750                 | $\div$ 0,062                | 0,118                     | $\div$ 0,5      |
| 36            | 20                  | 11              | 0,550                 | $\div$ 0,262                | 0,090                     | $\div$ 2,9      |
| 37            | 23                  | 23              | 1, —                  | 0,188                       | 0,083                     | 2,3             |
| 38            | 22                  | 15              | 0,682                 | $\div$ 0,130                | 0,085                     | $\div$ 1,5      |
| 39            | 19                  | 11              | 0,579                 | $\div$ 0,233                | 0,092                     | $\div$ 2,5      |
| 40            | 19                  | 18              | 0,947                 | 0,135                       | 0,092                     | 1,5             |
| 41            | 12                  | 10              | 0,833                 | 0,021                       | 0,118                     | 0,2             |
| 42            | 22                  | 21              | 0,955                 | 0,143                       | 0,085                     | 1,7             |
| 43            | 22                  | 22              | 1, —                  | 0,188                       | 0,085                     | 2,2             |
| 44            | 22                  | 21              | 0,955                 | 0,143                       | 0,085                     | 1,7             |
| 45            | 15                  | 11              | 0,733                 | $\div$ 0,079                | 0,104                     | $\div$ 0,8      |
| 46            | 17                  | 17              | 1, —                  | 0,188                       | 0,098                     | 1,9             |
| 47            | 21                  | 14              | 0,667                 | $\div$ 0,145                | 0,087                     | $\div$ 1,7      |
| 48            | 20                  | 19              | 0,950                 | 0,138                       | 0,090                     | 1,5             |
| 49            | 18                  | 14              | 0,778                 | $\div$ 0,034                | 0,095                     | $\div$ 0,4      |
| 50            | 14                  | 13              | 0,929                 | 0,117                       | 0,108                     | 1,1             |
| 51            | 17                  | 14              | 0,824                 | 0,012                       | 0,098                     | 0,1             |
| 52            | 17                  | 15              | 0,882                 | 0,070                       | 0,098                     | 0,7             |
| 53            | 22                  | 18              | 0,818                 | 0,006                       | 0,085                     | 0,1             |
| 54            | 21                  | 19              | 0,905                 | 0,093                       | 0,087                     | 1,1             |



eller svulsterne i de enkelte forsøg har været behandlet paa. For carcinomets vedkommende er variationerne fra forsøg til forsøg derimod ikke anderledes, end man kan tænke sig dem, frembragt af rene tilfældigheder. For carcinomets vedkommende er der da intet, der hindrer i at drage slutninger fra forsøg til forsøg og navnlig, da netop alle disse forsøgs kontroldyr indgaar i det materiale, der er benyttet til denne bedømmelse.

Spørgsmaalet om aarsagen til denne forskel mellem lymfosarkomet og carcinomet lader sig ikke endeligt besvare. Det er muligt, at det samme dyremateriale, der viser sig homogent i anlæg overfor een transplantabel tumor er inhomogent i anlæg overfor en anden transplantabel tumor, eller at den homogenisering, som tilstræbes i valget af de enkelte tumorer, der anvendes til transplantation, hvor de forhold, der spiller en rolle, jo er lidet kendte, lykkes bedre for carcinomets end for lymfosarkomets vedkommende. Det er ogsaa muligt, at røntgenbestraalingen, som kun indgaar for lymfosarkomets vedkommende, spiller en rolle, selv om straaletilbudet hver gang har været det samme; men det er dog mindre rimeligt at tænke sig røntgenbestraalingen som aarsag, da anslagshyppigheden af lymfosarkom ogsaa paa *ubestraalede* mus varierer overordentlig stærkt.

## B.

*Forsøg over anslagshyppighedernes variation blandt to grupper mus indenfor samme passage, naar den operative transplantationsmetode og den beskrevne forsøgsanordning anvendes.*

### *Carcinomet.*

Da der for carcinomets vedkommende fra passage til passage ikke iagttages større forskelle, end tilfældigheder kan have frembragt, vil det ikke være rimeligt at antage, at saadanne forskelle lod sig paavise i anslagshyppighederne blandt to grupper mus indenfor samme passage. Forsøgene over de 2 spørgsmaal er imidlertid udført samtidig, og for en fuldstændigheds skyld skal anføres de fundne resultater. Der er udført 17 forsøg herover. Dyrene indenfor hver af disse 17 transplantationer var forud

delt i 2 grupper, der transplanteredes og ogsaa iøvrigt behandlede ganske ens. De 7 af forsøgene (nr. 25—31) er kun udført med disse undersøgelser for øje, medens musene i de andre 10 forsøg er kontroldyrene fra forsøg nr. 60—69.

Tabel nr. 12 viser de fundne anslagstal. Hver lodret kolonne repræsenterer én passage. Brøkernes nævnere angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn, tællerne angiver antallet af fremkomne svulster.

Tabel nr. 12.

Anslagenes fordeling mellem to grupper dyr indenfor samme passage.

(Tællerne viser antallet af anslag; nævnerne viser antallet af mus, levende ved første eftersyn).

|           | For-<br>søg 25  | For-<br>søg 26  | For-<br>søg 27  | For-<br>søg 28  | For-<br>søg 29  | For-<br>søg 30 | For-<br>søg 31  | For-<br>søg 60  | For-<br>søg 61    |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Gruppe I  | $\frac{11}{12}$ | $\frac{11}{11}$ | $\frac{11}{12}$ | $\frac{10}{11}$ | $\frac{10}{12}$ | $\frac{9}{10}$ | $\frac{8}{10}$  | $\frac{7}{8}$   | $\frac{4}{5}$     |
|           |                 |                 |                 |                 |                 |                |                 |                 |                   |
| Gruppe II | $\frac{12}{12}$ | $\frac{11}{11}$ | $\frac{11}{11}$ | $\frac{10}{12}$ | $\frac{11}{11}$ | $\frac{9}{10}$ | $\frac{9}{10}$  | $\frac{8}{8}$   | $\frac{7}{7}$     |
|           |                 |                 |                 |                 |                 |                |                 |                 |                   |
|           | For-<br>søg 62  | For-<br>søg 63  | For-<br>søg 64  | For-<br>søg 65  | For-<br>søg 66  | For-<br>søg 67 | For-<br>søg 68  | For-<br>søg 69  | Ialt              |
| Gruppe I  | $\frac{10}{10}$ | $\frac{9}{9}$   | $\frac{7}{9}$   | $\frac{9}{9}$   | $\frac{10}{10}$ | $\frac{7}{7}$  | $\frac{10}{10}$ | $\frac{10}{10}$ | $\frac{153}{165}$ |
|           |                 |                 |                 |                 |                 |                |                 |                 |                   |
| Gruppe II | $\frac{10}{10}$ | $\frac{9}{9}$   | $\frac{6}{10}$  | $\frac{9}{9}$   | $\frac{10}{10}$ | $\frac{7}{7}$  | $\frac{8}{9}$   | $\frac{9}{9}$   | $\frac{156}{165}$ |
|           |                 |                 |                 |                 |                 |                |                 |                 |                   |

Som det umiddelbart ses, falder disse forskelle i anslagshyp-pigheder ikke udenfor, hvad rene tilfældigheder kan have frem-bragt.

Tabel nr. 13 viser for de paagældende forsøg antallet af mus, der døde inden første eftersyn. Tællerne angiver antallet af døde mus, nævnerne antallet af mus, der blev transplanterede.

Tabel nr. 13.

Antallet af mus døde før første eftersyn.

(Tællerne viser antallet af døde mus; nævnerne viser antallet af transplanterede mus).

|           | For-<br>søg 25 | For-<br>søg 26 | For-<br>søg 27 | For-<br>søg 28 | For-<br>søg 29 | For-<br>søg 30 | For-<br>søg 31 | For-<br>søg 60 | For-<br>søg 61  |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Gruppe I  | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{8}$  | $\frac{3}{8}$   |
| Gruppe II | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{0}{11}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{8}$  | $\frac{0}{7}$   |
|           | For-<br>søg 62 | For-<br>søg 63 | For-<br>søg 64 | For-<br>søg 65 | For-<br>søg 66 | For-<br>søg 67 | For-<br>søg 68 | For-<br>søg 69 | Ialt            |
| Gruppe I  | $\frac{0}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{7}$  | $\frac{0}{10}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{8}{173}$ |
| Gruppe II | $\frac{0}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{1}{8}$  | $\frac{1}{10}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{7}{172}$ |

### *Lymfosarkomet.*

Med lymfosarkomet er der udført 28 forsøg til bedømmelse af, hvilke forskelle i anslagshyppigheden der forekommer i 2 grupper mus, der hidrører fra samme sending og transplanteres med samme tumor. Dyrene er alle før transplantationen bestrålede universelt med 300 r. Tabel nr. 14 viser i tællerne antallet af fremkomne tumorer og i nævnerne antallet af mus, levende ved første eftersyn.

Tabel nr. 14.

Anslagenes fordeling mellem to grupper dyr indenfor samme passage.

(Tællerne viser antallet af anslag; nævnerne viser antallet af mus, levende ved første eftersyn).

|           | For-<br>søg 32  | For-<br>søg 33 | For-<br>søg 34 | For-<br>søg 35 | For-<br>søg 36 | For-<br>søg 37  | For-<br>søg 38 | For-<br>søg 39 | For-<br>søg 40 | For-<br>søg 41 |
|-----------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Gruppe I  | $\frac{11}{11}$ | $\frac{7}{7}$  | $\frac{4}{7}$  | $\frac{6}{6}$  | $\frac{6}{9}$  | $\frac{11}{11}$ | $\frac{6}{11}$ | $\frac{5}{9}$  | $\frac{9}{9}$  | $\frac{8}{10}$ |
| Gruppe II | $\frac{10}{10}$ | $\frac{8}{9}$  | $\frac{5}{8}$  | $\frac{3}{6}$  | $\frac{5}{11}$ | $\frac{12}{12}$ | $\frac{9}{11}$ | $\frac{6}{10}$ | $\frac{9}{10}$ | $\frac{2}{2}$  |

|           | For-<br>søg 42  | For-<br>søg 43  | For-<br>søg 44  | For-<br>søg 45 | For-<br>søg 46 | For-<br>søg 47 | For-<br>søg 48 | For-<br>søg 49 | For-<br>søg 50   | For-<br>søg 51 |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|
| Gruppe I  | 9               | 11              | 11              | 3              | 8              | 6              | 11             | 9              | 6                | 7              |
|           | $\overline{10}$ | 11              | 11              | 7              | 8              | 10             | 11             | 10             | 6                | 8              |
| Gruppe II | 12              | 11              | 10              | 8              | 9              | 8              | 8              | $\overline{5}$ | 7                | 7              |
|           | 12              | 11              | 11              | 8              | 9              | 11             | 9              | $\overline{8}$ | 8                | 9              |
|           | For-<br>søg 52  | For-<br>søg 53  | For-<br>søg 54  | For-<br>søg 55 | For-<br>søg 56 | For-<br>søg 57 | For-<br>søg 58 | For-<br>søg 59 | Ialt             |                |
| Gruppe I  | 9               | 11              | $\overline{10}$ | 8              | 7              | 6              | 7              | 6              | 218              |                |
|           | $\overline{11}$ | $\overline{12}$ | $\overline{10}$ | 9              | 8              | 7              | 11             | 9              | $\overline{269}$ |                |
| Gruppe II | 6               | 7               | $\overline{9}$  | $\overline{4}$ | 7              | $\overline{7}$ | 8              | 7              | 209              |                |
|           | 6               | $\overline{10}$ | $\overline{11}$ | $\overline{7}$ | 9              | $\overline{8}$ | 8              | 8              | $\overline{252}$ |                |

Som det umiddelbart ses, er der kun i nogle faa forsøg iagttaget større forskelle mellem hyppighederne i de to grupper indenfor samme passage. For at skaffe et samlet overblik over afvigelseernes størrelse, er der udført beregning af anslagshyppighederne i hver enkelt gruppe og af den eventuelle forskel paa hyppighederne indenfor samme passage, udtrykt som multiplum af den tilsvarende middelfejl. Fordelingen af disse afvigelsers størrelse og fortegn viser en endog smuk overensstemmelse med den fordeling, der maatte ventes, dersom forskellen paa anslagshyppighederne indenfor samme passage udelukkende skyldtes rene tilfældigheder. Trods de meget smaa iagttagelsesgrupper, der altid gør saadanne beregninger ret dubiøse, maa det være berettiget at antage, at naar man blot arbejder med et iagttagelsesmateriale, hvor homogeniteten er tilstræbt gennem anvendelse af dyr fra samme sending og transplantation fra samme svulst, vil man ikke faa større udsving i anslagshyppighederne end de rent tilfældige udsving, der altid vil fremkomme. Omvendt er det dermed sandsynliggjort, at i de forsøg, hvor man faar en reel forskel mellem anslagshyppighederne, maa denne forskel skyldes den paavirkning, forsøgsdyrene eller tumorerne har været udsat for, og reelle forskelle i anslagshyppigheder kan ikke henføres til mangler ved anvendt materiale, teknik eller forsøgsanordning.

Tabel nr. 15 viser antallet af mus, der døde før første eftersyn. Tællerne viser antallet af døde mus, nævnerne antallet af

mus, der transplanteredes. Som det ses, er det et betydeligt antal døde, det drejer sig om. En statistisk undersøgelse angaaende fordelingen af antallet af mus, der døde før første eftersyn viser, at der maa være korrelationsfænomener mellem de indtraadte dødsfald indenfor samme gruppe mus. Dette skyldes utvivlsomt, at dyrene har gaaet i glas med 5 eller 6 dyr i hvert. Infektion hos eet dyr kan da ved smitte bevirke stor dødelighed i eet glas, mens dyrene i den anden gruppe glas gaar fri. Dyrene er døde af forskellige intercurrente sygdomme, hvis styrke og udbredelse formentlig begunstiges af resistensnedsættelsen efter den universelle røntgenbestraaling, dyrene har været genstand for. Dette forhold

Tabel nr 15.

Antallet af forbestraalede og med lymfosarkom transplanterede mus, der døde før første eftersyn.

(Tællerne viser antallet af døde mus; nævnerne viser antallet af transplanterede mus).

|           | For-søg 32     | For-søg 33     | For-søg 34     | For-søg 35     | For-søg 36     | For-søg 37     | For-søg 38     | For-søg 39     | For-søg 40     | For-søg 41      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Gruppe I  | $\frac{1}{12}$ | $\frac{5}{12}$ | $\frac{4}{11}$ | $\frac{6}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{10}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{2}{12}$  |
| Gruppe II | $\frac{2}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{3}{11}$ | $\frac{6}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{0}{10}$ | $\frac{2}{10}$ | $\frac{10}{12}$ |
|           | For-søg 42     | For-søg 43     | For-søg 44     | For-søg 45     | For-søg 46     | For-søg 47     | For-søg 48     | For-søg 49     | For-søg 50     | For-søg 51      |
| Gruppe I  | $\frac{2}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{3}{10}$ | $\frac{4}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{11}$ | $\frac{6}{12}$ | $\frac{4}{12}$  |
| Gruppe II | $\frac{0}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{2}{10}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{3}{11}$ | $\frac{4}{12}$ | $\frac{3}{12}$  |
|           | For-søg 52     | For-søg 53     | For-søg 54     | For-søg 55     | For-søg 56     | For-søg 57     | For-søg 58     | For-søg 59     | Ialt           |                 |
| Gruppe I  | $\frac{1}{12}$ | $\frac{0}{12}$ | $\frac{2}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{4}{12}$ | $\frac{5}{12}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | 71             |                 |
| Gruppe II | $\frac{6}{12}$ | $\frac{1}{11}$ | $\frac{1}{12}$ | $\frac{6}{12}$ | $\frac{3}{12}$ | $\frac{4}{12}$ | $\frac{4}{12}$ | $\frac{4}{12}$ | 82             |                 |
|           |                |                |                |                |                |                |                |                | 330            |                 |
|           |                |                |                |                |                |                |                |                | 327            |                 |

er nærmere blevet forklaret gennem Chrom's forsøg (Chrom 1934) over virkningen af universel røntgenbestraaling paa hvide mus. Efter universel bestraaling af musene med 550 r (maalt i luft med Küstners intensimeter) paaviste Chrom infektion af dyrene med bakterier hørende til musenes normale tarmflora. Efter doser paa 250 r paavistes en saadan enterogen infektion derimod ikke. Ved doser paa 300 r, som jeg har anvendt, kan man da ikke vente at finde infektion med bakterier hørende til den normale tarmflora, og det maa anses for udelukket, at resistensnedsættelsen overfor transplantationstumorer kan henføres til en af infektion med tarmbakterier forarsaget resistensnedsættelse af organismen. Derimod maa det anses for sandsynligt, at enkelte mus huser bakterier af en saadan art og virulens, at de vil kunne inficere og dræbe en del af et tilfældigt udvalg af mus, hvis resistens overfor infektioner er nedsat gennem en universel bestraaling med 300 r. Ved sektionerne af mine røntgenbestraalede mus er der i et betydeligt antal tilfælde fundet enteriter og pneumonier.

I det foregaaende er det vist, at anslagshyppigheden blandt de dyr, der lever ved første eftersyn, ikke afviger mere i to dyregrupper indenfor samme passage, end tilfældigheder kan foranledige. At de dyr, der blev udskudt, repræsenterer et i forhold til tumormodtageligheden tilfældigt udvalg (intercurrent dødelighed) finder støtte heri. Ogsaa i de følgende forsøg vil de mus, der dør før første eftersyn, blive udskudt, da de paavirkninger, dyrene underkastes i de paagældende forsøg, ikke kan antages at fremkalde en selektion.

### **Tumorerne's latenstider.**

#### *Carcinomet.*

Tabel nr. 16 giver en oversigt over, ved hvilke eftersyn de fremkomne tumorer første gang er iagttagne. Første eftersyn fandt sted 10 dage efter transplantationen, og de følgende eftersyn foretoges hver 7. dag. Som det ses, er ca. 95 % af de tumorer, der fremkommer, til stede allerede ved første eftersyn, og mindre end 1 % af tumorerne fremkommer efter det andet eftersyn (d. v. s. efter den 17. dag). Dødsfald blandt de ikke tumorbærende

mus, der indtræffer senere end den 17. dag efter transplantationen, kan da ikke øve væsentlig indflydelse paa den sikkerhed, hvormed anslagshyppigheden konstateredes blandt mus, der kun er transplanterede, men iøvrigt ikke gjort til gentsand for anden paavirkning. Hvis tumors latenstid i en gruppe dyr, hvor enten den transplanterede tumor eller dyrene har været gjort til genstand for en eller anden paavirkning, øges kendeligt, vil det være berettiget at anse den foretagne paavirkning for aarsag til latens-tidens forøgelse, da de spontane svingninger, som tabellen viser, ikke er store.

Tabel nr. 16.

Viser carcinomets latenstid.

| Forsøg<br>nr. | Antal mus<br>levende<br>ved<br>1. eftersyn | Antal tumorer fremkomne ved |         |         |         |        | Antal mus,<br>paa hvilke<br>ingen tumor<br>fremkom |
|---------------|--------------------------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|--------|----------------------------------------------------|
|               |                                            | 1. eft.                     | 2. eft. | 3. eft. | 4. eft. | Senere |                                                    |
| 25            | 24                                         | 22                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 26            | 22                                         | 21                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 27            | 23                                         | 22                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 28            | 23                                         | 20                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 3                                                  |
| 29            | 23                                         | 20                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 2                                                  |
| 30            | 20                                         | 18                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 2                                                  |
| 31            | 20                                         | 13                          | 4       | 0       | 0       | 0      | 3                                                  |
| 60            | 16                                         | 14                          | 0       | 0       | 1       | 0      | 1                                                  |
| 61            | 12                                         | 11                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 62            | 20                                         | 20                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 63            | 18                                         | 18                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 64            | 19                                         | 10                          | 3       | 0       | 0       | 0      | 6                                                  |
| 65            | 18                                         | 18                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 66            | 20                                         | 19                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 67            | 14                                         | 12                          | 2       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 68            | 19                                         | 18                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 69            | 19                                         | 19                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| Ialt          | 330                                        | 295                         | 13      | 0       | 1       | 0      | 21                                                 |
|               |                                            | (95,5 %)                    | (4,2 %) | (0,3 %) |         |        |                                                    |

Tabel nr. 17.

Viser lymfosarkomets latenstid ved transplantation paa mus, der er universelt bestraaede med 300 r-Küstner.

| Forsøg<br>nr. | Antal mus<br>levende<br>ved<br>1. eftersyn | Antal tumorer fremkomne ved |         |         |         |        | Antal mus,<br>paa hvilke<br>ingen tumor<br>fremkom |
|---------------|--------------------------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|--------|----------------------------------------------------|
|               |                                            | 1. eft.                     | 2. eft. | 3. eft. | 4. eft. | Senere |                                                    |
| 32            | 21                                         | 19                          | 2       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 33            | 16                                         | 15                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 34            | 15                                         | 9                           | 0       | 0       | 0       | 0      | 6                                                  |
| 35            | 12                                         | 8                           | 1       | 0       | 0       | 0      | 3                                                  |
| 36            | 20                                         | 9                           | 2       | 0       | 0       | 0      | 9                                                  |
| 37            | 23                                         | 23                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 38            | 22                                         | 9                           | 4       | 2       | 0       | 0      | 7                                                  |
| 39            | 19                                         | 8                           | 1       | 2       | 0       | 0      | 8                                                  |
| 40            | 19                                         | 18                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 41            | 12                                         | 8                           | 2       | 0       | 0       | 0      | 2                                                  |
| 42            | 22                                         | 20                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 43            | 22                                         | 22                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 44            | 22                                         | 17                          | 4       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 45            | 15                                         | 10                          | 0       | 1       | 0       | 0      | 4                                                  |
| 46            | 17                                         | 16                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 0                                                  |
| 47            | 21                                         | 13                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 7                                                  |
| 48            | 20                                         | 19                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 49            | 18                                         | 12                          | 2       | 0       | 0       | 0      | 4                                                  |
| 50            | 14                                         | 11                          | 2       | 0       | 0       | 0      | 1                                                  |
| 51            | 17                                         | 13                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 3                                                  |
| 52            | 17                                         | 14                          | 0       | 1       | 0       | 0      | 2                                                  |
| 53            | 22                                         | 14                          | 2       | 2       | 0       | 0      | 4                                                  |
| 54            | 21                                         | 11                          | 4       | 3       | 1       | 0      | 2                                                  |
| 55            | 16                                         | 9                           | 3       | 0       | 0       | 0      | 4                                                  |
| 56            | 17                                         | 11                          | 3       | 0       | 0       | 0      | 3                                                  |
| 57            | 15                                         | 11                          | 2       | 0       | 0       | 0      | 2                                                  |
| 58            | 19                                         | 15                          | 0       | 0       | 0       | 0      | 4                                                  |
| 59            | 17                                         | 12                          | 1       | 0       | 0       | 0      | 4                                                  |
| Ialt          | 521                                        | 376                         | 39      | 11      | 1       | 0      | 84                                                 |
|               |                                            | (88,1 %)                    | (9,1 %) | (2,6 %) | (0,2 %) |        |                                                    |

*Lymfosarkomet.*

Tabel nr. 17 viser, ved hvilke eftersyn de fremkomne lymfosarkomer første gang iagttages. Første eftersyn fandt sted 10 dage efter transplantationen, de følgende med 5 dages mellemrum. Som det ses, er ca. 88 % af tumorerne til stede ved første eftersyn og mindre end 1 % er fremkomne efter det tredje eftersyn (d. v. s. efter den 20. dag). Af de mus, der ikke fik tumorer, levede de 46 endnu ved fjerde eftersyn.

Ogsaa for lymfosarkomet vil latenstiden kunne anvendes som biologisk kriterium, og en væsentlig forøgelse af latenstiden vil kunne henføres til de paavirkninger, forsøgsdyrene eller tumorerne har været gjort til genstand for.

**Væksthastigheden maalt ved skabeloner.**

Da skabelontegning af tumorerne anvendes i næsten alle arbejder, udført med transplantationstumorer som biologisk objekt, har ogsaa jeg anvendt denne fremgangsmaade i alle forsøgene. Efter forsøgenes afslutning er de saaledes indvundne resultater for de første 4—7 eftersyns vedkommende blevet indtegnet paa ialt 260 samleskemaer. Det er et meget betydeligt materiale, der gennem de mere end 10000 skabeloner, som skemaerne fremstiller, staar til raadighed til bedømmelse af dette biologiske kriteriums værd. Paa grundlag af disse undersøgelser kan det fastslaaes, at man aldrig ser skabelontegninger, der vil fremkalde et skøn, der gaar imod de iagttagelser, der bygger paa sikre forskelle i anslagshyppigheder, og at man undertiden ser forskelle, hvor det maa forekomme ganske evident, at forskellen maa være reel, men at man i flertallet af tilfældene føler sig usikker overfor vurderingen af dette biologiske kriterium. Hvis man arbejder med paavirkning af allerede tilstedeværende tumorer, er man nødt til at anvende skabeloner, da anslagshyppigheden og latenstiden i saa fald ikke kommer i betragtning; men arbejder man med paavirkninger, der finder sted forud for transplantationen med den tumor, hvis vækst skal vise paavirkningens følger, bør man kun stole paa sikre forskelle i anslagshyppigheder, eventuelt

med støtte i forskel paa latenstider. Af vækstattavler alene og af det umiddelbare indtryk, de paafører iagttageren, kan man derimod vanskeligt drage sikre biologiske slutninger.

I det foreliggende arbejde er der kun udført forsøg, hvor paa-virkninger af forsøgsdyr og tumorer har fundet sted *forud* for transplantation med den tumor, hvis vækstforhold skal vise paa-virkningens følger. Derfor vil kun anslagshyppigheder og latens-tider blive anvendt som biologiske kriterier.

## Kapitel IV.

### **Carcinomets dødsdosis og relationen mellem røntgendosis og biologisk effect.**

For røntgenbiologer og røntgenterapeuter er det et spørgsmål af betydelig interesse, om der findes en dødsdosis for maligne tumorer, og i saa fald hvor stor denne dosis er. Dette spørgsmål har man tidligt haft opmærksomheden henvendt paa, og efter C. O. Jensen's transplantationsforsøg (1902) blev det muligt at udsætte det isolerede tumurvæv for røntgenbestraaling in vitro og gennem videretransplantation af svulstvævet bedømme bestraalingens indflydelse paa svulsterne. I 1909 offentliggjorde Meisen Westergaard som den første forsøg over virkningen af røntgenbestraaling af transplantable svulster in vitro. Siden da er der udført talrige arbejder af lignende art. Næsten alle disse arbejder beskæftiger sig med samme problemer, medens forsøgsordningen, forsøgsmaterialets størrelse, bestraalingsapparatet og røntgenmaaletekniken varierer en del og forbedres med aarene. Fælles for de fleste af de ældre arbejder er det, at forfatterne har været henvist til at arbejde med et røntgenapparat, der har vanskeliggjort doseringen og dermed finere røntgenbiologiske forsøg.

I Krebs' disputats 1929 er gennemgaaet det meste af litteraturen over tidligere forsøg paa bestemmelse af dødsdosis for transplantable svulster ved enkeltbestraaling in vitro og ved enkeltbestraaling in vivo. Angaaende den ældre del af denne litteratur skal der henvises til Krebs' redegørelse herfor.

De første forsøg, der giver anledning til nærmere omtale, er de smukke undersøgelser, som Wood & Prime i 1920 udførte over røntgenbestraalingens indflydelse paa et transplantabelt

musesarkom og et transplantabelt musecarcinom. Disse forsøg omfatter dels bestråling af svulsterne in vivo med efterfølgende udtagelse af svulsten og forsøg paa videretransplantation af det bestrålede svulstvær og forsøg paa dyrkning af det bestrålede svulstvær in vitro, dels bestråling in vitro af frisk udtaget svulstvær med tilsvarende forsøg paa videretransplantation og paa dyrkning in vitro. Forfatterne fremhæver, at røntgendød ikke finder sted øjeblikkelig, og at nogen vækst kort tid efter bestrålingen ikke hindrer antagelsen af, at letaldosis er naaet. Dødsdosis for carcinomet ved bestråling in vitro og fundet gennem forsøg paa videretransplantation, angiver forfatterne til 4 HED, og dødsdosis for sarkomet under samme forhold angives til 5 HED, men forfatterne tilføjer derefter, at lejlighedsvis undslipper dog nogle celler virkningen af selv 6 HED. Ved bestråling in vivo krævedes under iøvrigt samme forhold 6 HED, altsaa mere end i almindelighed in vitro. Forfatterne synes saaledes ikke at have haft en skarp afgrænsning af begrebet dødsdosis, idet de ved dødsdosis synes at have forstaaet: den mindste røntgendosis efter hvilken svulstværket kun lejlighedsvis viser anslagsdygtighed (for carc. altsaa 4 HED, for sark. 5 HED). Med denne opfattelse af begrebet dødsdosis er det klart, at alt svulstvær har en dødsdosis og desuden, at det ikke vil være muligt at angive med bestemthed, hvor denne dosis ligger. Ved letaldosis kan man under disse experimentelle forhold kun forstaa: den mindste dosis, som altid forhindrer svulstværkets anslagsdygtighed. Om en saadan dødsdosis overhovedet findes er et spørgsmaal, som kun eksperimenter kan afgøre. Efter denne definition af letaldosis lader Wood & Prime's forsøg stadig spørgsmaalet aabent, om en dødsdosis findes, medens forsøgene viser, at hvis en dødsdosis findes, maa den ligge over 6 af Wood & Prime's HED. Da forsøgene ikke viste, om en dødsdosis findes, og da forfatterne kun naaede op til en dosis, efter hvilken der endnu af og til kom anslag, lader det sig heller ikke gøre ud fra disse forsøg at sammenligne dødsdosis for carcinomer og sarkomer.

I 1924 udtaler Caspari, at man fra talrige forsøg véd, at man selv efter overordentlig høje røntgendoser ikke med sikkerhed kan udelukke, at tumorgrøden fremkalder en tumor paa injectionsstedet. Forsøg til godtgørelse af denne anskuelse anføres

ikke, ligesom de paagældende røntgendoser ikke er nærmere angivet.

Russ (1924) og Russ & Scott (1926) har paa 90 kræftpatienter udført autotransplantation af in vitro bestraalet kræftvæv. Behandlingen udførtes i haab om immunisering mod recidiv. Vævet bestraaledes med 2 gange den dosis, Russ havde fundet som dødsdosis for Jensen's rottesarkom. (Dosis er angivet i bestraaletid.) I ingen af tilfældene blev der iagttaget anslag paa transplantationsstedet. Russ & Scott (1926) angiver som resultat af forsøg over dødsdosis for Jensen's rottesarkom, to musecarcinomer og to musesarkomer, at de fundne fem døsdosers afvigelse fra hinanden ligger indenfor 30 % af den for Jensen's rottesarkom fundne dødsdosis. Talmaterialer og dosernes størrelse lader sig ikke nærmere bedømme.

Weatherwax, Leddy & Morris (1925) undersøgte døsdosis for rottesarkom nr. 10 fra Crocher Institut. Materialet var kun 40 rotter, og doserne kan ikke bedømmes med sikkerhed.

I 1925 meddeler Wood (I) resultatet af røntgenbiologiske forsøg, udført med et rottencarcinom, et rottesarkom og et musesarkom. Wood bestraaled svulstvævet in vitro med forskellige røntgendoser og undersøgte de anslagshyppigheder, der fremkom ved videretransplantation af det bestraaled væv. De anvendte røntgendoser og de fremkomne anslagshyppigheder ved transplantation af det bestraaled svulstvæv indtegnedes paa et koordinat-system. For alle 3 tumorer fandt Wood en  $\lambda$  formet kurve. Wood anser denne kurve for et almengyldigt udtryk for beskadigelsen af en population af forskellig modstandskraft. Røntgendoserne er angivet i bestraaletider. Beskadigelseskurverne for de tre tumorer er ikke ganske ens, idet, som Wood fremhæver (1928), nogle tumorerers døsdosis er den dobbelte af den dosis, der forhindrer 50 % af anslagene, medens nogle tumorerers døsdosis er noget mere, andre tumorerers noget mindre end det dobbelte af denne dosis. Døsdoserne blev fundet til ca. 5 HED og var gennem flere aar fundet konstant for hver tumor (Wood 1925 II).

Chambers & Russ (1929) har i et enkelt tilfælde iagttaget anslag af in vitro bestraalet autotransplanteret carcinomvæv hos en patient med en mammacancer. Cancervævet var efter ampu-

tation af mamma bestraalet med en dosis, der antoges at være 1,5 gange dødsdosis for Jensen's rottesarkom. Transplantationen foretoges paa abdomen. Anslaget fremkom 6 aar senere samtidig med recidiv paa mamma's plads.

Krebs (1929) udførte forsøg af samme art som Wood's, idet han dels undersøgte virkningen af enkeltbestraaling in vivo, dels virkningen af enkeltbestraaling in vitro og udførte begge undersøgelser med et carcinom og med en tumor, som opfattedes som et sarkom. Krebs' samlede forsøgsmateriale til de 4 af hinanden uafhængige forsøgssomraader var 835 mus; heraf til forsøgene med carcinomet in vitro 148 forsøgsmus, in situ 139 forsøgsmus og tilsammen 159 kontroldyr; til forsøgene med sarkomet in vitro 144 forsøgsmus, in situ 89 forsøgsmus og tilsammen 151 kontroldyr.

Ved bestraaling af carcinomet in vitro og in situ med 18 S-N. fandtes i begge tilfælde 3 anslag blandt 20 mus og ingen anslag blandt henholdsvis 19 og 20 mus, der transplanteredes med carcinomvæv bestraalet med 21 S-N. Flere forsøg med carcinomvæv bestraalet med 21 S-N. var ikke udført. Da den gennemsnitlige anslagshyppighed ved transplantation af det ubestraalede carcinomvæv var 53 % ,vil det altsaa sige, at bestraalingen med 18 S-N. havde nedsat anslagshyppigheden til ca.  $\frac{1}{3}$ , og hvor svulstvævet's dødsdosis ligger, kan ikke vides, da materialet, som det ses ved doser herover, er meget lille.

For sarkomet gælder ganske tilsvarende forhold. Ved 18 S-N. givet in vitro fandtes 1 anslag blandt 10 mus; ved 21 S-N. fandtes ingen anslag blandt 10 mus. Ved bestraaling in situ fandtes tilsvarende efter bestraaling med 18 S-N. 2 anslag blandt 19 mus og efter bestraaling med 21 S-N. ingen anslag blandt 20 mus. Flere forsøg med sarkomvæv bestraalet med 21 S-N. var ikke udført.

Det lykkedes saaledes Krebs at vise, at en direkte dræbende dosis maatte ligge over 18 S-N. (regnet = 6 HED), og at den dosis, den dræbende dosis maatte ligge over, var ens for begge tumorer og ens, hvad enten bestraalingen fandt sted in vitro eller in vivo. Spørgsmaalet, om en endelig bestemt dødsdosis fandtes for disse tumorer, og i saa fald hvor stor den var, laa derimod stadig aabent.

Wood angiver i 1931 dødsdosis for musesarkom nr. 180 til omtrent 3000 r, hvilket han regner lig 5 HED.

Pachard & Lauritsen (1931) angiver paa grundlag af forsøg dødsdosis for sarkom nr. 180 til 2750 r.

Sugiura (1934) finder paa grundlag af et stort forsøgs-materiale, at dødsdosis for musesarkom nr. 180 er omtrent 2800 r filtreret straaing (200 kV; 30 ma; 0,5 mm Cu & 1,6 mm Al.), og omtrent 2400 r ufiltreret straaing (200 kV; 30 ma; intet filter). Ogsaa Sugiura finder en  $\searrow$  formet beskadigelseskurve.

De transplantable svulster er kun et enkelt af de mange biologiske objecter, der er gjort til genstand for røntgenbiologiske forsøg. Blandt de andre anvendte biologiske objecter indenfor dyreriget spiller vævskulturer (Wood & Prime 1920, Laser & Halberstädler 1929, Laser 1930, Kemp & Juul 1930, A. Fischer 1931), drosophilaæg og drosophila (Pachard 1926, Muller 1927, Hanson & Heys 1929, Oliver 1930, Pachard & Lauritsen 1931, Stubbe 1933), ascerisæg (Holthussen & Zweifel 1932), axolotæg (H. & M. Langendorff & A. Reuss 1933 I), søpindsvineæg (H. & M. Langendorff 1931), kaniners sædepithel (Regaud & Ferroux 1930), og haletudser (Krönig & Friedrich 1918) en væsentlig rolle. Indenfor planteriget er det særlig bønner og ærter (Arntzen & Krebs 1925 og andre), sennepsfrø og solsikkefrø (Glocher & Reuss 1933) og gær og alger (Glocher, H. Langendorff & A. Reuss 1933, H. & M. Langendorff & A. Reuss 1933 II), der er blevet anvendt.

For en række af disse biologiske objecter har man ligesom for de transplantable tumorer tilstræbt at bestemme beskadigelseskurven. De fleste undersøgere finder en  $\searrow$  formet kurve, saaledes Growther 1927 paa grundlag af Pachard's forsøgsresultater med drosophilaæg, Braun & Holthussen 1929 med ascarisæg og Glocher & Reuss 1933 med solsikkefrø og sennepsfrø; medens Hanson & Heys (1929) og Oliver (1930) og andre med antallet af letale mutationer hos drosophila som biologisk faktor finder en direkte proportionalitet mellem røntgendosis og biologisk effect, og altsaa at beskadigelseskurven er en ret linie. Endnu er disse forhold ikke afklarede.

De foran omtalte forsøg over maligne tumores dødsdosis med transplantable tumorer som biologisk object har i de senere aar

faaet en øget interesse gennem Coutard's klinisk-terapeutiske forsøg. Ved behandling af tumorer i larynx og pharynx med store røntgendoser er det lykkedes Coutard (1934) at opnaa resultater, som ingen tidligere har opnaaet, og som vist med rette kan betegnes som det betydeligste fremskridt indenfor cancer-therapien gennem mange aar. De daglige røntgendoser under behandlingen varierer fra 200—300 *r* til 700—800 *r*, maalt paa huden. Oprindeligt (indtil 1926) tilstræbte Coutard at fuldende behandlingen i løbet af saa faa dage som muligt, da han havde iagttaget, at helbredelse af visse cancerformer kun lykkedes, naar varigheden af behandlingen ikke overskred 15—16 dage, d.v.s., at den nødvendige dosis var givet i denne tid, men senere er Coutard af hensyn til det omgivende væv gaaet over til noget længere varende behandling med mindre dagsdoser end tidligere. Om de anvendte letaldoser skriver Coutard i sin sidste artikel (The Lancet, 5784, Side 2, 1934, II): »Among the epithelial cancers which we have treated, those which have definitely disappeared have had depth dosis ranging from 3000—4000 *r* for the radiosensitive, non-infiltrating forms and doses a little higher for the radioresistant forms.«

#### Egne forsøg.

Til afgørelse af, om der findes en dødsdosis for carcinomet, og i saa fald til bestemmelse af, hvor denne ligger, er der udført ialt 10 forsøg. De sterilt udtagne svulster deltes i to eller flere dele, den ene del transplanteredes ubestraalt paa kontroldyrene, resten bestraaltes *in vitro* liggende i en steril Petriskaal og holdt fugtig af steril Tyrodevæske og kun dækket af et stykke sterilt papir. Umiddelbart efter bestraalingen transplanteredes tumoren paa forsøgsdyrene. Tabel nr. 18 giver en oversigt over anslags-hyppighederne.

Som det ses, indgaar der i hvert forsøg fra 33 til 92 forsøgs-mus og er ialt anvendt 613 mus. De anvendte røntgendoser var 1000-, 2000-, 2500-, 3000-, 3500-, 4000-, 4500-, 5000- og 6000 *r*-Hammer, maalt paa lejet. I forsøgene indgaar inclusive kontrol-grupperne ialt 26 grupper med hver sin anslagshyppighed.

Tabel nr. 18.

Oversigt over antallet af fremkomne svulster efter transplantation af carcinomvæv, der er bestrålet in vitro. (Tællerne angiver antallet af fremkomne svulster, nævnerne antallet af mus, levende ved første eftersyn.)

| Forsøg nr. | Svulstvævet ubestraalet | Svulstvævet bestraalet in vitro med |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |     | Samlede antal forsøgsdyr |
|------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----|--------------------------|
|            |                         | 1000<br>r<br>Hammer                 | 2000<br>r<br>Hammer | 2500<br>r<br>Hammer | 3000<br>r<br>Hammer | 3500<br>r<br>Hammer | 4000<br>r<br>Hammer | 4500<br>r<br>Hammer | 5000<br>r<br>Hammer | 6000<br>r<br>Hammer |     |                          |
| 60         | $\frac{15}{16}$         | $\frac{12}{17}$                     | $\frac{12}{17}$     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | 50  |                          |
| 61         | $\frac{11}{12}$         |                                     |                     | $\frac{8}{12}$      | $\frac{3}{9}$       |                     |                     |                     |                     |                     | 33  |                          |
| 62         | $\frac{20}{20}$         |                                     |                     |                     |                     | $\frac{13}{16}$     | $\frac{5}{17}$      |                     |                     |                     | 53  |                          |
| 63         | $\frac{18}{18}$         |                                     |                     |                     |                     |                     |                     | $\frac{0}{20}$      | $\frac{0}{20}$      |                     | 58  |                          |
| 64         | $\frac{13}{19}$         |                                     | $\frac{8}{19}$      |                     |                     |                     | $\frac{0}{16}$      |                     |                     | $\frac{0}{18}$      | 72  |                          |
| 65         | $\frac{18}{18}$         |                                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | $\frac{0}{46}$      | 64  |                          |
| 66         | $\frac{20}{20}$         |                                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | $\frac{0}{30}$      | 50  |                          |
| 67         | $\frac{14}{14}$         |                                     |                     |                     |                     |                     | $\frac{4}{50}$      |                     |                     |                     | 64  |                          |
| 68         | $\frac{18}{18}$         |                                     |                     |                     |                     |                     |                     | $\frac{2}{74}$      |                     |                     | 92  |                          |
| 69         | $\frac{19}{19}$         |                                     | $\frac{39}{58}$     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     | 77  |                          |
| Ialt       | $\frac{166}{174}$       | $\frac{12}{17}$                     | $\frac{59}{94}$     | $\frac{8}{12}$      | $\frac{3}{9}$       | $\frac{13}{16}$     | $\frac{9}{83}$      | $\frac{2}{94}$      | $\frac{0}{20}$      | $\frac{0}{94}$      | 613 |                          |

Tabel nr. 19 giver en oversigt over de fremkomne tumorer's latenstider og viser, at latenstiden gennemgaaende er længere ved de større bestrålingsdoser.

Den største røntgendosis, efter hvilken carcinomet endnu viste sig anslagsdygtigt, var 4500 *r*-Hammer, maalt paa lejet, hvilket svarer til ca. 3550 *r*-Küstner, maalt i luft. Dersom der findes en dødsdosis, maa den altsaa i hvert fald være større end denne dosis. Da bestraaingen med de ca. 3550 *r*-Küstner har nedsat anslagshyppigheden fra over 90 % til  $\frac{2}{9\frac{1}{4}}$ , maa det forekomme sandsynligt, at den eventuelle dødsdosis ligger nær denne dosis.

Tabel nr. 19.

Latenstiden for carcinomerne blandt kontrolmusene og forsøgsmusene.

| Røntgendosis i<br>r Hammer,<br>maalt<br>paa lejet | Antal<br>mus | Antal<br>tumorer | 10.<br>dag | Antal tumorer, der fremkom |            |            |            |            |   | senere |
|---------------------------------------------------|--------------|------------------|------------|----------------------------|------------|------------|------------|------------|---|--------|
|                                                   |              |                  |            | 17.<br>dag                 | 24.<br>dag | 31.<br>dag | 38.<br>dag | 45.<br>dag |   |        |
| ubestraalet .                                     | 174          | 166              | 159        | 6                          | 0          | 1          | 0          | 0          | 0 |        |
| 1000 <i>r</i> ....                                | 17           | 12               | 11         | 1                          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0 |        |
| 2000 <i>r</i> ....                                | 94           | 59               | 37         | 20                         | 2          | 0          | 0          | 0          | 0 |        |
| 2500 <i>r</i> ....                                | 12           | 8                | 2          | 3                          | 0          | 2          | 5          | 0          | 0 |        |
| 3000 <i>r</i> ....                                | 9            | 3                | 0          | 0                          | 0          | 2          | 1          | 0          | 0 |        |
| 3500 <i>r</i> ....                                | 16           | 13               | 4          | 3                          | 4          | 1          | 1          | 0          | 0 |        |
| 4000 <i>r</i> ....                                | 83           | 9                | 5          | 0                          | 0          | 0          | 3          | 1          | 0 |        |
| 4500 <i>r</i> ....                                | 94           | 2                | 0          | 0                          | 0          | 2          | 0          | 0          | 0 |        |
| 5000 <i>r</i> ....                                | 20           | 0                | 0          | 0                          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0 |        |
| 6000 <i>r</i> ....                                | 94           | 0                | 0          | 0                          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0 |        |

De fundne hyppigheder er dernæst gjort til genstand for beregninger for at undersøge, om de fordeler sig paa en saadan maade, at der heraf kan udledes eller sandsynliggøres en bestemt relation mellem den givne røntgendosis og den iagttagne biologiske virkning. Da den gennemsnitlige anslagshyppighed og de tilsvarende røntgendoser indenfor de bestraaingsgrader, hvor talmaterialet var størst ved indtegnning paa et ordinatsystem, viste et retliniet forløb, forsøgte det, om samtlige fundne hyppigheder lod sig forene med antagelsen af en saadan beskadigelseskurve.

Den rette linies ligning er:

$$p_x = b + ax,$$

hvor  $p_x$  er den til dosis  $x$  svarende anslagshyppighed og  $a$  og  $b$  de to konstanter, som efter mindste kvadraters metode bestemmes saaledes, at de giver den bedst mulige udjævning. Ved hjælp af denne metode er  $a$  og  $b$  fundet til henholdsvis  $\div 0,2069$  og  $+ 0,9619$ , naar  $x$  angiver dosis i  $\frac{\text{r-Hammer, maalt paa lejet.}}{1000}$ .

Man faar da følgende ligning:

$$p_x = 0,9619 \div 0,2069 x,$$

som altsaa bestemmer den rette linie, fra hvilken alle de fundne hyppigheders afvigelser har den mindste kvadratsum.

Dernæst undersøgte det, i hvilken grad udjævningen er lykkedes, idet forskellen mellem de beregnede hyppigheder og de fundne tilsvarende hyppigheder udtrykkes som multiplum af middelfejlen, og den faktiske og den »ventede« fordeling indenfor de forskellige multipla af middelfejlen sammenlignes.

Tabel nr. 20 viser denne sammenligning.

Tabel nr. 20.

|                         | Afvigelser |          |
|-------------------------|------------|----------|
|                         | Faktisk    | »Ventet« |
| Under 1 $\mu$ . . . . . | 13         | 15       |
| — 2 $\mu$ . . . . .     | 20         | 21       |
| Over 2 $\mu$ . . . . .  | 2          | 1        |

11 negative afvigelser; 11 positive afvigelser.

Som det ses, viser fordelingen en saadan ophobning, at man ikke betænker sig paa at udtale, at de fundne anslagshyppigheder er forenelige med antagelsen af en retlinet beskadigelseskurve\*). Selvom det en gang vil vise sig, naar spørgsmaalet om

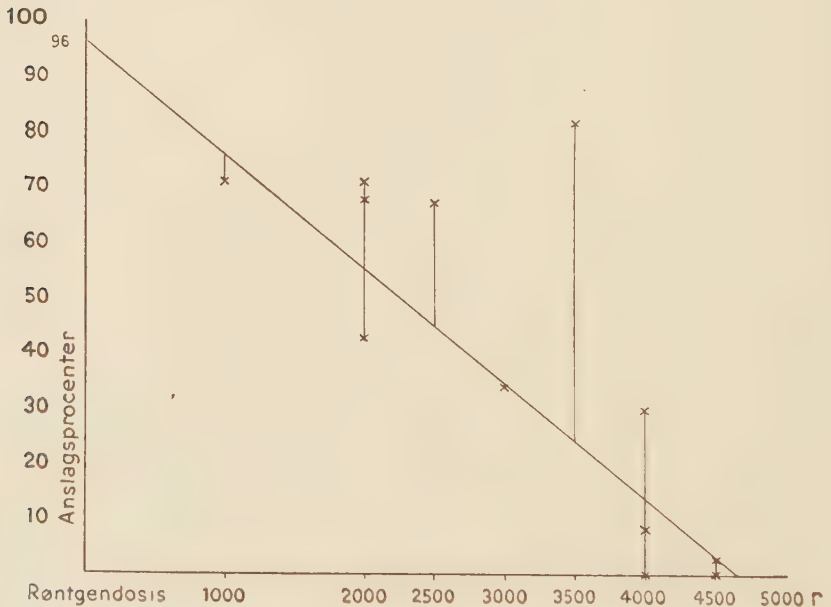
---

\*) Statistikeren, sekretær i Statistisk Departement, cand. polit. Colding-Jørgensen, der har gennemgaaet alle de udførte beregninger, har undersøgt, om de fundne hyppigheder er forenelige med antagelsen af en asymptotisk beskadigelseskurve ( $\searrow$  formet). Det har vist sig, at en saadan kurve ikke giver en bedre udjævning end den rette linie, og at de forekommende store afvigelser fra den rette linie bliver endnu større ved antagelsen af en  $\searrow$  formet kurve.

beskadigelseskurver er endeligt afklaret, at den teoretiske beskadigelseskurve er let asymptotisk ved de meget smaa og ved de meget store røntgendoser, saa maa det antages at være i en saa ringe grad, at denne asymptotiske kurve ikke kan antages at føre til en væsentlig anden dødsdosis end den paa grundlag af den retlinede beskadigelseskurve fundne.

Figur nr. 1.

Viser den beregnede beskadigelseskurve for enkeltbestraaling af carcinomet in vitro. De faktisk fundne hyppigheder ved de forskellige bestraalingsdoser er markerede. For det ubestraalede væv er kun den gennemsnitlige anslagshyppighed i forsøget markeret. Doserne er angivet i r, maalt med Hammers dosimeter liggende paa bestraalingslejet.



Hvis den rette linie, vi har bestemt, er helt rigtig, maa dødsdosis være:

$$x_0 = \frac{b}{a} = 4,65.$$

Det punkt, hvori anslagene ophører, skulde altsaa ifølge hypotesen om det lineære forløb være 4650 r-Hammer, maalt paa lejet, og dette er i god overensstemmelse med, at de foreliggende iagttagelser for 5000 r-Hammer og højere værdier ingen anslag har givet. Figur nr. 1 viser den beregnede beskadigelseskurve, hvor doserne er anført i r, maalt paa lejet med Hammers dosimeter.

Disse forsøg har da givet til resultat:

- 1) Der findes en bestemt endelig dødsdosis for carcinomet, denne dosis er ca. 3600 r, maalt i luft med Küstners intensimeter.
- 2) Det er sandsynliggjort, at beskadigelseskurven for enkeltbestraaling af carcinomvæv in vitro er retliniet, og at effecten af en enkeltbestraaling altsaa vokser proportionalt med den givne røntgendosis\*).

Som det ses, er den experimentelt fundne dødsdosis ved enkeltbestraaling in vitro af musecarcinomet af samme størrelsesorden som den dosis Coutard i sine klinisk-terapeutiske eksperimenter finder det nødvendigt i løbet af ret kort tid at naa op til som summationsdosis, hvis helbredelse skal opnaas.

Det maa forekomme lidet sandsynligt, at det er et tilfældigt sammentræf, at disse i kliniken og i dyreexperimentet fundne doser er af samme størrelsesorden, og den eksperimentelle iagttagelse synes derfor at støtte den opfattelse, at de i kliniken anvendte røntgendoser maa naa op over dødsdosis for tumorerne, dersom varig helbredelse skal opnaas gennem røntgentherapi.

---

\*) Efter disse forsøgs afslutning har B. Faber (1935) med fibroblastvævskulturer fundet en tilsvarende retliniet relation mellem røntgendosis og biologisk effect.

## Kapitel V.

### Studier over lymfosarkomets dødsdosis.

De foregaaende forsøg omhandlede undersøgelser med en tumor, der viser betydelig anslagshyppighed paa ubestraalede dyr. En række tumorer viser imidlertid paa ubestraalede dyr intet eller kun ringe anslag, medens de samme tumorer med større udbytte lader sig transplantere paa dyr, hvis resistens forud er nedsat ved hjælp af en universel røntgenbestraaling. Dette er første gang vist af Murphy & Morton i 1915 og er herhjemme første gang anvendt af Wagner (1929) til transplantation af et svagt virulent musecarcinom, og senere af Krebs, Rask-Nielsen & Wagner (1930 I) til transplantation af muselymfosarkomet.

Allerede samme aar anvendte Krebs, Rask-Nielsen & Wagner (1930 II) transplantation af bestraalet lymfosarkom paa universelt forbestraalede dyr til studier over det svagt virulente lymfosarkoms radiosensibilitet; saadanne forsøg var aldrig tidligere udført. Forfatterne anvendte kanyletransplantationsmetoden.

Af forsøgene slutter forfatterne, at dødsdosis formentlig ligger i nærheden af — maaske lidt under — 2 HED (idet 2 S.-N. regnedes = 1 HED). Ved bestraaling in vivo fandt forfatterne, at 1—2 HED bringer tumorerne til at mindskes eller svinde, og dette illustreres af væksttavler, der viser 8 dage af observationstiden. Da nu Krebs (1929) i sin disputats fandt anslag endnu efter 18 S.-N. (doseret i S.-N. og 3 S.-N. regnet = 1 HED), medens man her intet anslag fandt ved 4 S.-N. (doseret i S.-N. med samme bestraalingsapparat, men efter senere viden regnede man nu 2 S.-N. = 1 HED), sluttede forfatterne, at dødsdosis for lymfosarkomer altsaa var langt lavere end dødsdosis for carcinomer

og bragte dette i forbindelse med de klinisk-terapeutiske erfaringer. Forfatterne mener saaledes, at den effect, man fra kliniken kender af smaa røntgendoser paa lymfosarkom, skyldes, at selve lymfosarkomcellerne har større radiosensibilitet end carcinomceller og dermed en mindre dødsdosis.

Under anvendelse af samme fremgangsmaade har Krebs & Fanny Busch 1931 udført studier over menneskelymfosarkomets dødsdosis. Der er udført 2 forsøg, hvor lymfosarkomvæv fra mennesker dels ubestraalet og dels efter bestråling in vitro med forskellige røntgendoser er transplanteret med kanyler paa universelt, forbestraalede, hvide mus.

Krebs & Fanny Busch fandt et enkelt anslag ved heterotransplantation af menneskelymfosarkomvæv endnu efter bestråling med 2 HED (2 S.-N. regnet = 1 HED), og bestråling med højere doser blev ikke forsøgt. Forfatterne udtaler, at de mener, at 2 HED er menneskelymfosarkomets dødsdosis, og at denne altsaa er den samme, som Krebs, Rask-Nielsen & Wagner (1930 II) fandt for muselymfosarkomet.

### Egne forsøg over lymfosarkomets dødsdosis.

De 3 første forsøg jeg udførte (forsøg nr. 1—3), hvor in vitro bestrålet muselymfosarkomvæv videretransplanteredes, er kort omtalt i indledningen. Tre lymfosarkomer blev in vitro bestrålet med 4 S.-N., givet paa tid efter en doseringstabel, og dette var som foran omtalt den dosis, der tidligere var fundet som dødsdosis. Bestraalingsapparatet, der anvendtes til disse 3 forsøg, var et Symmetri-induktorium fra Reininger, Gebbert & Schall. Som omtalt i »Indledningen« og under »Bestraalingsteknik« er det de tre eneste af forsøgene, der indgaar i denne afhandling, der er udført med dette bestrålingsapparat. Alle 3 forsøg udførtes samme dag.

Umiddelbart før bestrålingen maalttes til 1040 r-Hammer, maalt paa lejet. Det ene af de bestraalede lymfosarkomer transplanteredes med anvendelse af den operative transplantationsmetode paa 40 ubestraalede dyr, og der fremkom hos 4 af musene store lymfosarkomer paa transplantationsstedet (se fotografi 1,

tafle I). De to andre med samme dosis bestraaede lymfosarkomer transplanteredes med samme teknik paa 80 mus, men der fremkom ingen anslag. Fra lymfosarkomerne paa de ubestraalede mus transplanteredes videre paa ubestraalede mus, og det lykkedes med aftagende anslagshyppighed at føre lymfosarkomet gennem endnu 2 passager af ubestraalede mus. De fleste af de paa ubestraalede mus fremkomne lymfosarkomer svandt igen.

At 4 S-N. ikke kunde være lymfosarkomets dødsdosis fremgik klart af disse forsøg. For nu nærmere at udrede dette forhold paabegyndtes forsøg, hvor lymfosarkom bestraalet in vitro med forskellige røntgendoser transplanteredes paa forbestraalede dyr, hvor anslagshyppigheden jo er langt større. Der er udført to saadanne forsøg.

Resultatet af disse to forsøg ses af tabel nr. 21.

Tabel nr. 21.

Resultatet af transplantation af in vitro bestraalet lymfosarkom paa forbestraalede mus.

(Tællerne angiver antallet af lymfosarkomer; nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn).

Doserne er angivet i r, maalt paa lejet med Hammers dosimeter.

| Forsøg<br>nr. | Ubestraalet<br>lymfo-<br>sarkom | Lymfosarkomvæv bestraalet med<br>2000 r | 2500 r | 3000 r | Samlede<br>antal<br>forsøgsdyr |
|---------------|---------------------------------|-----------------------------------------|--------|--------|--------------------------------|
| 70            | 15                              |                                         | 0      | 0      | 49                             |
|               | 18                              |                                         | 14     | 17     |                                |
| 71            | 17                              | 5                                       | 0      |        | 46                             |
|               | 17                              | 21                                      | 8      |        |                                |
| Ialt          | 32                              | 5                                       | 0      | 0      | 95                             |
|               | 35                              | 21                                      | 22     | 17     |                                |

Anslagshyppigheden af lymfosarkomvæv bestraalet in vitro med 2000 r-Hammer, maalt paa lejet blev, som det ses, fundet til  $\frac{5}{21}$  i det ene forsøg. Dette forsøg tyder paa, at dødsdosis maa ligge langt over 2000 r-Hammer, maalt paa lejet (= ca. 1600 r-Küstner, maalt i luft).

Som vist under forsøgene over virkningen af røntgenbestraaling af -carcinomet in vitro, og som det forøvrigt tidligere er set af Krebs (1929) og mange andre, øges latenstiden for andre transplantationstumorer betydeligt, naar vævet har været udsat for en større røntgenbestraaling. Ganske det samme viser sig nu for lymfosarkomets vedkommende. De 32 svulster, der fremkom efter transplantation med ubestraalet svulstvæv, var alle til stede ved første eftersyn. Derimod fremkom ingen af de svulster, der opstod efter transplantationen med væv, der var bestraalet med 2000 r ved første, andet eller tredje eftersyn; de 3 var først til stede ved fjerde eftersyn (25. dag), de to først ved femte eftersyn (30. dag).

Hermed melder sig spørgsmaalet: Er de dyr, der endnu lever 25—30 dage efter bestraalingen lige saa lidet resistente mod lymfosarkom som dyr, der er bestraalede samme døgn, som transplantationen finder sted. Hvis de dyr, der endnu lever efter ca. 1 maanedes forløb, er væsentlig mere resistente end dyr, der kort før er universelt røntgenbestraalede, saa vil det sige, at denne metode til bestemmelse af dødsdosis rummer en begrænsning, idet det da ikke vil være muligt at finde anslag efter en større røntgenbestraaling af svulstvævet end den, der forlænger latenstiden til det tidspunkt, da de tilbageblevne dyr har genvundet resistensen, eller til de resistens-nedsatte dyr er døde.

*Tidligere forsøg over varigheden af resistens-nedsættelsen ved universel røntgenbestraaling.*

Wagner (1933) har med anvendelse af et svagt virulent carcinom udført forsøg over dette spørgsmaal. Wagner bestraalede alle forsøgsdyrene universelt og transplanterede dernæst henholdsvis umiddelbart efter, 24 timer efter og 7, 14, 21, 28 og 35 dage efter bestraalingen et vist antal af de bestraalede forsøgsdyr og et tilsvarende antal ubestraalede kontroldyr. I transplantationen 35 dage efter bestraalingen indgik tillige en gruppe kontrolmus, som var bestraalede umiddelbart før transplantationen. Forsøgene viser, at dersom transplantationen fandt sted i løbet af de første 21 dage efter dyrenes bestraaaling, var forholdet mellem kontroldyrenes og forsøgsdyrenes anslagshyppig-

heder stadig det samme, nemlig som 2 til 3. Ved transplantation 28 dage efter bestrålingen indtraf det uheld for forsøget, at den ellers svagt virulente tumor (anslagshyppighed ca. 33 % paa de øvrige kontroldyr i forsøget) blandt 20 ubestraalede kontroldyr viste 17 anslag. Hermed mister forsøget mulighed for at give udtryk for, om resistensen blandt de 28 dage før bestraalede dyr stadig er nedsat, da anslagshyppigheden jo i alle tilfælde ikke kan blive væsentlig større end blandt kontrolmusene og muligvis slet ikke kan blive større, da nogle af musene maaske er absolut resistente. Der fremkom blandt disse forsøgsdyr 17 anslag blandt 20 mus.

I gruppen, der transplanteredes 35 dage efter bestrålingen, fandtes blandt forsøgsdyrene anslagshyppigheden  $\frac{2}{10}$ , blandt de ubestraalede kontroldyr  $\frac{1}{10}$  og blandt de umiddelbart før transplantationen bestraalede kontroldyr  $\frac{6}{10}$ . Disse tal er for smaa til at afgøre, om resistensen er genvundet.

Furth, Seibold & Rathbone (1933) udførte 12 forsøg over resistensnedsættelsens varighed med en transplantabel lymfomatose hos hvide mus som indikator. De 10 af forsøgene er udført med universelbestraalinger paa 400 r—1200 r (maalt i luft). Efter disse store doser forblev resistensen for de mus, der overlevede bestrålingerne, nedsat i flere maaneder. Kun 3 af forsøgene med ialt 16 forsøgsmus blev udført med mindre doser. Transplantationen udførtes i disse forsøg først efter 49 dages forløb og senere. Resistensen syntes da genvundet.

Det blev da nødvendigt at udføre forsøg til sammenligning af resistensen mod lymfosarkom blandt mus universelt bestraalede ca. een maaned tidligere og blandt mus, der var universelt bestraalede med samme dosis i det døgn, transplantationen fandt sted.

#### Egne forsøg over varigheden af resistensnedsættelsen.

Herover er der udført ialt 3 forsøg. Ved forsøgenes begyndelse bestraaledes forsøgsdyrene universelt med 300 r og samtidig afsattes kontroldyrene. Efter en maanedes forløb blev kontroldyrene bestraalede med samme røntgenmængde, og samme døgn im-

planteres saavel forsøgs- som kontroldyrene fra samme lymfo-sarkom.

Tabel nr. 22 viser disse tre forsøgs antal af dyr, antallet af fremkomne svulster og for hvert enkelt forsøg forskellen paa anslagshyppighederne, udtrykt som multiplum af forskellens middelfejl.

Tabel nr. 22.

Sammenligning af tumorresistensen hos mus, der er forbe-  
straalede samme døgn, transplantationen fandt sted og hos mus,  
der var forbestraalede 1 maaned før.

(Tællerne angiver antallet af fremkomne svulster; nævnerne  
angiver antallet af mus, der var levende ved første eftersyn).

| Forsøgs nr. | Forsøgsdyr      | Kontroldyr      | Forskellen paa<br>hyppighederne,<br>udtrykt som<br>multiplum af<br>middelfejlen<br>paa forskellen |
|-------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72          | $\frac{8}{24}$  | $\frac{17}{26}$ | 2,3 $\mu$                                                                                         |
| 73          | $\frac{12}{19}$ | $\frac{17}{24}$ | 0,5 $\mu$                                                                                         |
| 74          | $\frac{8}{14}$  | $\frac{11}{11}$ | 2,7 $\mu$                                                                                         |
| Ialt        | 57              | 61              |                                                                                                   |

Som det ses, udslagene 2,3  $\mu$ , 0,5  $\mu$  og 2,7  $\mu$ .

Blandt forsøgsdyrene fremkom  $\frac{1}{4}$  af tumorerne efter 2. efter-  
syn og ca.  $\frac{1}{10}$  efter 3. eftersyn. Blandt kontroldyrene fremkom  $\frac{1}{11}$   
af tumorerne efter 2. eftersyn og ingen fremkom efter 3. eftersyn.

De 3 forskelle i anslagshyppigheder er ikke af en saadan  
størrelse, at der heraf umiddelbart fremgaar et absolut bevis for  
en reel forskel paa resistensen blandt forsøgsdyr og kontroldyr,  
men ved beregnede tilfældes metode finder man en samlet forskel  
paa 3  $\mu$ , og da der tillige er iagttaget en længere latenstid blandt  
forsøgsdyrenes svulster end blandt kontroldyrenes, maa det anses  
for godtgjort, at forsøgsdyrenes resistens er større end kontrol-  
dyrenes.

Mus, der lever 1 maaned efter en universel røntgenbestraaling med 300 r-Küstner, frembyder altsaa en væsentlig større resistens mod lymfosarkomet end mus, der, umiddelbart før transplantationen finder sted, er bestraalet universelt med samme dosis. Under disse forhold kan det da ikke nytte at vente, at man ved transplantation af lymfosarkomvæv, der er svækket ved røntgenbestraaling in vitro, kan opnaa anslag, naar vævet er bestraalet med en væsentlig større røntgendosis end den, der øger latenstiden omtrent 1 maaned. Denne dosis er 2000 r, maalt med Hammers dosimeter paa lejet. Det er muligt, at man, dersom man øgede materialet betydelig, før eller senere vilde faa anslag af lymfosarkom bestraalet med en dosis, der er langt større end de 2000 r, men det vil da dreje sig om en tilfældighed beroende paa, at et dyr, der levede særlig længe, havde en meget nedsat resistens, enten fordi dyrets naturlige resistens var meget ringe, eller fordi det var længere om at genvinde resistensen end andre dyr, men som *metode* lader transplantation af bestraalet væv paa forbestraalede mus sig ikke anvende til at finde lymfosarkomets dødsdosis. Ogsaa paa ubestraalede mus har jeg i et forsøg (forsøg nr. 113) paa 2 af 20 mus faaet anslag af lymfosarkom, der in vitro var bestraalet med 2000 r, maalt paa lejet med Hammers dosimeter. Anslagene var endnu ikke til stede 20. dag efter transplantationen, men iagttoges den 25. dag. Da anslag af ubestraalet lymfosarkom paa ubestraalet dyr er stærkt varierende i de forskellige forsøg paa overførelse af lymfosarkomet til ubestraalede mus, vil heller ikke transplantation af bestraalet lymfosarkom paa ubestraalede mus kunne anvendes som *metode* til at finde en højere dødsdosis.

Det bestraaledede lymfosarkomvæv slaar sjældnere an paa ubestraalede mus end ubestraalet lymfosarkomvæv. Nogen forøgelse af virulensen af lymfosarkomvævet overfor ubestraalede mus er der altsaa ikke tale om ved bestraalingen af lymfosarkomvævet in vitro.

*De 2000 r maalt med Hammers dosimeter paa lejet er blot et minimumstal, der viser, at ved denne dosis er lymfosarkomvævet i hvert fald endnu ikke dødt.*

Det vil da sige, at selvom svagtvirulente svulster kan transplanteres med opnaaelse af en betydelig anslagshyppighed paa

forbestraalede dyr, saa kan denne fremgangsmaade ikke anvendes til at finde dødsdosis for saadanne svulster, da metoden rummer den ovenfor udrede begrænsning, som man ikke tidligere har været opmærksom paa.

Det samme gælder de betragtninger, der maa anstilles, naar det gælder anvendelse af forbestraalede dyr til transplantation af heterologe svulster. Selvom saadanne transplantationer giver forbigaende anslag, kan anslagene dog ikke anvendes til at finde dødsdosis for disse heterologe svulster, da dyrene maa antages at besidde deres resistens paa det tidspunkt, da det bestraalede, men ikke dræbte heterologe svulstvær har mulighed for at have genvundet sin anslagsdygtighed.

Resultatet af disse forsøg er følgende:

- 1) Det paavises, at transplantation af røntgenbestraalet svulstvær paa forbestraalede dyr ikke kan anvendes som *metode* til at finde svagtvirulente svulsters dødsdosis.
- 2) Det paavises, at lymfosarkomet i nogle tilfælde overlever en røntgendosis paa 2000 *r*-Hammer, maalt paa lejet (= ca. 1600 *r*-Küstner, maalt i luft). Denne dosis er dobbelt saa stor som den største røntgendosis, efter hvilken det tidligere er lykkedes at faa anslag af lymfosarkom, og anslagshypigheden ved denne dosis i et enkelt forsøg (forsøg nr. 71) tyder paa, at lymfosarkomets dødsdosis ligger langt over 1600 *r*-Küstner.
- 3) Der er herefter intet experimentelt holdepunkt for at antage, at lymfosarkomets dødsdosis er væsentlig lavere end carcinomets, og den forskel, der fra kliniken kendes paa de doser, der er virksomme paa de to slags tumorer, kan derfor ikke henføres til antagelse af forskellig dødsdosis.

## Kapitel VI.

### **Bestraalet og ubestraalet svulstvævs indflydelse paa resistensen.**

Studierne over det røntgenbestraalede svulstvævs indflydelse paa organismens resistens mod maligne svulster var oprindeligt et led i den store række arbejder, der i de sidste 3 decennier er udført til undersøgelse af den saakaldte cancerimmunitet, og studierne over det røntgenbestraalede svulstvævs indflydelse maa ses i relation til en del af disse arbejder.

Efterhaanden som tanken om opnaaelse af en cancerimmunitet traadte mere i baggrunden, fortsattes de experimentelle arbejder med røntgenbestraalet svulstvæv som et led i bestræbelserne for at belyse spørgsmaalet om den direkte og den indirekte virkning af røntgenbestraaling af tumorer. Da den experimentelle kræftforskning takket være C. O. Jensen's (1902) forsøg var kommet i besiddelse af transplantationstumorerne som et nyt biologisk object, næredes der forhaabninger om, at der indenfor cancerpathologien fandtes og med det nye biologiske object lod sig paavise lignende immunitetsforhold, som man nylig havde udforsket indenfor infektionspathologien. De forhaabninger, der næredes til at finde forhold analoge med de fra infektionspathologien kendte, er ikke gaaet i opfyldelse. Efterhaanden som det ene store experimentelle arbejde fulgte det andet, blev det mindre og mindre sandsynligt, at en cancerimmunitet eksisterer. Den saakaldte cancerimmunitet synes udelukkende at have relation til værtsorganismens reaktioner overfor transplantationstumorer og ikke til reaktioner overfor organismens spontantumorer, og det drejer sig, som Fischer (1927) har fremhævet, ikke om

en antikræftcelleimmunisering, men om en antivævs-celleimmunisering: Mod en organismes egne tumorceller kan der næppe immuniseres, og specifikke antistoffer er hverken paavist mod spon-tantumorer eller transplantationstumorer.

Blandt det store antal forfattere indenfor dette omraade er en række af den experimentelle kræftforsknings bedste navne. C. O. Jensen, Ehrlich, Bashford, Haaland, Fibiger og andre. Blandt disse navne kan jeg ikke afholde mig fra at fremhæve Nordmanden Haaland, hvis arbejder er blandt de vigtigste og smukkeste, der er udført indenfor disse omraader, men hvis utaknemmelige skæbne det blev paa et tidligt tidspunkt at afkræfte en del af de første forventninger, der nåedes til trans-plantationsmetodens resultater. Til Haaland's forsøg, som jeg senere skal omtale, har de efterfølgende 20 aar kun føjet meget lidt.

I 1929 skrev Woglom en fortrinlig oversigtsartikel over ca. 600 afhandlinger omhandlende immunitet mod transplantable tumorer, og samme aar udgav Caspari en stor oversigtsartikel om den experimentelle svulstforsknings forhold til infektionspathologien. Angaaende den fuldstændige gennemgang af litteraturen skal der henvises til de to allerede foreliggende oversigtsartikler, medens der her skal gives en kort oversigt over de arbejder, der har betydning i relation til forsøgene over det røntgenbestraalede svulstvævs indflydelse paa resistensen og en udførligere oversigt over arbejder udført med røntgenbestraalet svulstvæv som object.

Da immunitetsbegrebet er knyttet til infektionspathologien, og da forhold analoge hermed ikke kendes fra svulstpathologien, var det ønskeligt ikke at anvende betegnelsen immunitet om dyr, der er medfødt eller erhvervet uimodtagelige for transplantations-tumorer, og det var at foretrække at tale om naturlig resistens og om experimentel resistensforøgelse. Betegnelsen svulstimmunitet har imidlertid en saadan udbredning i litteraturen, at betegnelsen ikke mere lader sig udrydde.

I beskrivelsen af egne forsøg vil betegnelsen øget og nedsat resistens blive anvendt.

*Almindelig orientering.*

Til forsøg paa at skabe en aktiv cancerimmunitet har særlig levende svulstvær og paa forskellig maade modificeret svulstvær været anvendt. C. O. Jensen (1903) fandt, at mus, der ved første implantation af tumorevæv var uimodtagelige mod tumor, heller ikke ved senere implantationer viste sig modtagelige. Ehrlich (1906) fandt, at forgæves implantation af en svagt virulent spontantumor blandt 60—90 % af forsøgsdyrene fremkaldte immunitet mod senere implantation af høj-virulente transplantationstumorer. Denne immunitet fandt Ehrlich overfor alle prøvede carcinomer og sarkomer, og Ehrlich fremsatte derfor betegnelsen panimmunitet. Tillige iagttog Ehrlich, at dyr, paa hvilke en transplantationstumor havde givet anslag, men atter var svundet ved en senere retransplantation, viste sig uimodtagelige. Ehrlich tænkte sig, at det drejede sig om en atreptisk immunitet, d.v.s. en immunitet beroende paa, at stoffer, der var nødvendige for tumorens anslag og vækst, allerede var opbrugte af den tidligere tumor, der derfor var ophørt at vokse og var blevet resorberet.

Michaelis (1906) fandt ingen immuniserende virkning af tumormateriale, der var dræbt med chloroform. Svulstceller, der var sikkert dræbt ved opvarmning, fremkaldte heller ingen immunitet.

Bashford, Murray & Haaland (1908) fandt, at resistensøgningen fremkaldt ved resorption af et carcinom var mest fremtrædende overfor retransplantation med samme carcinom, og at de overfor carcinom uimodtagelige dyr var modtagelige for planteret sarkom. Af normalt væv var kun musehud i stand til at fremkalde en betydelig grad af beskyttelse mod pladecelle-carcinomer.

Bashford, Murray & Cramer (1908) viste, at ogsaa indførelse subcutant af normale væv kan øge resistensen mod en transplantationstumor.

Haaland (1910) viste, at en fuldstændig mekanisk sonderdeling af tumorcellerne fuldstændig odelægger deres immuniserende egenskaber. Den mekaniske sonderdeling fandt sted ved flydende lufts temperatur eller i en morter afkølet i is og vand. En ren fysisk beskadigelse ophæver altsaa den immuniserende

virkning. — Sønderdelingens fuldstændighed konstateredes gennem mikroskopi, der ikke viste ubeskadigede cellekærner, og gennem transplantationsforsøg, der viste sig forgæves.

I senere forsøg viste Haaland (1911), at de midler, hvormed det lykkedes at immunisere mus mod inoculationstumorer, ikke øver indflydelse paa mus resistens mod autoimplantation af en hos musen selv opstaaet spontantumor. Autoinoculationen fremkalder næsten altid en ny tumor (artificiel metastase), medens forsøg paa transplantation af spontantumoren paa normale mus eller paa andre mus med spontantumorer sjældnere giver anslag. Heller ikke recidiv af spontantumoren efter forsøg paa fjernelse eller fremkomst af metastaser kan forhindres. En spontantumor kan saaledes ikke paavirkes gennem processer, der hindrer transplantationstumorens anslag. Ligeledes viste Haaland, at mus immuniserede mod transplantationstumorer, er i stand til at faa spontantumorer.

Russell (1912) viste, at transplantationstumorernes, hvad immunitetsforhold angaar, falder i to hovedgrupper, hvorimellem der dog findes overgangsformer. Den ene gruppe tumorer øger under deres vækst værtsorganismens resistens mod senere retransplantation med samme tumor, og den fremkomne immunitet kaldes derfor concomitant immunitet. Den anden gruppe tumorer udøver ikke en saadan effect.

Nather (1923) viste, at tumorvæv, der var dræbt med fenol eller thymol, ikke øvede nogen indflydelse paa dyrenes resistens, ligesom filtrerede tumorautolysater var uden virkning.

Itami (1919 & 1926) viste, at implantation af en række normale væv øver en øgende virkning paa resistensen mod transplantationstumorer. Itami kom til det resultat, at cellefattigt materiale ikke immuniserede, og at Haaland (1907) formentlig havde ret i, at nogen tids vækst af cellerne efter deres inoculation er nødvendig for at opnaa immunitet.

Fibiger & Møller (1927) undersøgte virkningen af levende museembryonalhud paa tjærepenslingstumorerers fremkomst og paa antallet af tumorbærende mus, der fik metastaser. Dyrene blev secerede, og metastaser eftersøgte gennem omhyggelig serie-snitsmikroskopering af lungerne og de regionære lymfeglandler. Behandlingen med museembryonalhud øvede ingen sikker effect

paa antallet af fremkomne tumorer, medens hyppigheden af forsøgsdyr, der fik metastaser, var mindre end den tilsvarende hyppighed blandt kontrolmusene.

De gennemgaaende forsøgsresultater viser, at saavel levende tumorvæv som en række andre levende væv ved implantation paa et andet dyr indenfor arten fremkalder en større eller mindre stigning af dyrets resistens mod senere implantation med en transplantationstumor. Tilsvarende procedurer øver ingen paa-viselig effect mod spontantumorerers vækst eller metastaser og heller ikke nogen paavist effect mod tjærepenslingstumorerers fremkomst, medens metastasehyppigheden lader sig paavirke.

*Det røntgenbestraalede vævs  
indflydelse paa resistensen.*

Contamin (1910), der var den første, der undersøgte røntgenbestraalet svulstvævs indflydelse paa dyrenes cancerresistens, fandt, at røntgenbestraalet svulstvæv immuniserede mod senere implanteret levende svulstvæv, og at denne immuniserende virkning ophørte efter bestråling af vævet in vitro med store røntgendoser. Contamin anvendte et adenocarcinom hos mus. Eksperimenterne er kun faa, og der gives kun faa Oplysninger om teknik og doser.

Wedd, Morson & Russ (1914) anvendte Tworts carcinom. De fandt, at røntgenbestraalet musecarcinomvæv immuniserede mod retransplantation. Immuniseringens grad fandtes afhængig af bestrålingsdosis, og forfatterne optegnede en kurve til belysning af forholdet og visende en aftagende immunisering ved tiltagende bestrålingsdoser. Immuniteten opstod, selvom det bestrålede tumorvæv ikke fremkaldte anslag. Dyrene fandtes varigt immuniserede, idet prøveinoculation selv efter lang tids forløb viste immunitet.

Chambers, Scott & Russ (1922) anvendte til de fleste af deres forsøg Jensen's rottesarkom, medens de til enkelte forsøg anvendte et langsommere voksende sarkom (F. 16 fra Cancer Research Fund). De fandt, at implantation af røntgenbestraalet svulstvæv øgede rotternes resistens mod senere implanteret levende homologt svulstvæv. Gennem transplantationer foretaget forskellig tid efter forbehandlingen med det røntgenbestraalede

svulstvær viste det, at den maximale resistensøgning hurtigt indtræder og derefter er varig. Desuden har forfatterne undersøgt røntgenbestraalet tumorvær indflydelse paa en allerede tilstedeværende tumors vækst. Disse undersøgelser er dels udført gennem implantation af røntgenbestraalet væv paa tumorbærende dyr og dels gennem bestraaling af den ene af to transplantations-tumorer hos samme dyr. Forfatterne finder ogsaa paa allerede tilstedeværende tumorer virkning af det røntgenbestraalede svulstvær, men resultaterne af disse forsøg maa forekomme mindre sikre. Jensen's rottesarkom er næppe egnet til forsøg, hvor allerede tilstedeværende tumorer gøres til genstand for paa-virkninger, da tumorerne i et ikke ringe antal tilfælde allerede spontant svinde igen. Hertil kommer, at i de forsøg, hvor den ene af de to tumorer røntgenbestraales og den ubestraalede tumors væksthastighed tages som udtryk for effecten, er forsøgsmusene transplanterede med 2 tumorer, medens kontrolmusene kun er transplanterede med een tumor. Forfatterne mener, at immuniteten fremkaldes af tumorcellerne under dødsprocessen.

Kellock & Chambers (1922) forsøgte at behandle cancerpatienter med røntgenbestraalet svulstvær. Behandlingen paa-begyndtes i 1920. Indtil 1922 var 30 patienter behandlede. De bortopererede tumorer bestraaledes in vitro med 2 gange den for transplantationstumorer fundne dødsdosis. Nogle gram af det bestraalede væv implanteredes i abdominalvæggen. Materialet og observationstiden var for lille til at drage sikre slutninger, men forfatterne mente at se en gunstig virkning af behandlingen.

Russ (1922) mente, at det gennem indførelsen af det røntgen-dræbte svulstvær paa opererede cancerpatienter var muligt at bekæmpe eventuelle levende cancerceller, der var blevet tilbage.

Lazarus-Barlow & Parry (1923) anvendte Jensen's rottesarkom og fandt, at bestraalet svulstvær øvede en immuniserende virkning mod senere implanteret levende svulstvær. Forfatterne fandt en større resistensøgning, naar det med mindre røntgendoser bestraalede væv implanteredes intracerebralt, end naar det implanteredes subcutant.

Chambers & Scott (1924) udførte forsøg ud fra den hypotese, at der i svulstvær forekommer baade en »antigen« virkende faktor og en tumorvæksten stimulerende faktor. »Anti-

genet« mener forfatterne er et opløseligt produkt af de døde tumorceller, dannet ved enzymatiske processer. I undersøgelserne indgaar forsøg, hvor det in vitro røntgenbestraalede svulstvæv først implanteres paa forsøgsdyrene efter nogen tids opbevaring in vitro ved 37—42°. Senere implanteres forsøgsdyrene og kontroldyrene med levende svulstvæv. Der ses ingen forskel paa anslagshyppighederne og næppe heller nogen sikker forskel paa væksthastighederne af tumorerne i de to dyregrupper, og i det hele taget synes de udførte forsøg ikke at give anledning til at drage slutninger om væksthæmmende og vækstfremmende faktorer.

Wood & Prigosen (1925) har udført de største forsøg, der er udført med røntgenbestraalet svulstvæv. De anvendte ca. 3000 forsøgsdyr og havde til raadighed ca. 30,000 kontroldyr. Til de fleste af forsøgene anvendtes musesarkom nr. 180, der var den mest maligne tumor, Wood raadede over. Tumor gav anslag i 90—100 % paa ubehandlede mus. Omtrent 1500 mus implanteredes med in vitro bestraalet sarkom nr. 180. Dyrene deltes i 48 grupper efter de forskellige doser, det implanterede væv var bestraalet med. I 16 af grupperne var vævet bestraalet med en dosis større end den, som dødsdosis regnede dosis. 1369 mus levede længe nok til at blive implanterede med levende sarkomvæv, og ialt fik 88 % af forsøgsdyrene anslag af tumor. I de enkelte grupper varierede anslagsprocenten fra 63 % til 100 %. Som kontroldyr anvendtes de mus, der samtidig transplanteredes for at holde sarkomet i live, men der foreligger intet oplyst om, at disse blev transplanterede fra de samme enkelttumorer, som anvendtes i forsøgene.

I et andet forsøg implanteredes 300 rotter med bestraalet Flexner-Joblings rottecarcinom. 248 af rotterne levede, da retransplantation med levende Flexner-Jobling-carcinom fandt sted, og 91 % fik tumoranslag. Af 7500 ubehandlede rotter, der var transplanterede med denne tumor, fik 88 % anslag.

Af 264 rotter, der efter behandling med røntgenbestraalet svulstvæv transplanteredes med et rottesarkom nr. 10, fik 91,6 % anslag, medens 90 % af 4400 ubehandlede rotter fik anslag af samme tumor.

Efter implantation med bestraalet musecarcinom nr. 11 fik forsøgsmusene ved retransplantation med levende carcinomvæv

66 % anslag mod 75 % anslag blandt kontrolmusene. Efter forudgaaende behandling med røntgenbestraalet Jensen's rottesarkomvæv blev 700 rotter retransplanterede med levende Jensen-sarkom, og det undersøgte, om variation af mellemrummet mellem implantationen med røntgenbestraalet svulstvæv og implantation med ubestraalet svulstvæv fra 2 til 21 dage øvede indflydelse paa resultatet. Et fald af anslagsprocenten til ca. 56 % efter 5 dage faldt ikke udenfor de spontane svingninger i anslagsprocenterne. Nogen sikker effect iagttoges ikke, men heller ikke i denne forsøgsrække synes der at indgaa kontroldyr, der transplanteredes fra samme enkelttumor som forsøgsdyrene.

Endelig udførtes med musesarkom nr. 180 forsøg over røntgendræbt svulstvævs indflydelse paa allerede tilstedeværende tumorer, og der paavistes ingensomhelst effect.

I 1925 udtalte Wood (1925 II), at han anser det for nødvendigt, at man ved straaleterapi af cancerpatienter ødelægger alle cancercellerne ved den direkte bestraaling. Han mener, de maa ødelægges lige saa fuldstændigt som ved radicaloperation. »The body offers no assistance to therapy.«

Small, Evans & Krumbhaar (1925 I & II) arbejdede med rottesarkom nr. 10 fra Crocher Institut. De viste, at en tilstedeværende tumor hverken paavirkedes af en enkelt implantation af røntgendræbt homologt svulstvæv eller af 3 implantationer heraf med en uges mellemrum.

Chambers & Russ (1926) svarede Wood & Prigosen paa deres foran omtalte artikel (Wood & Prigosen 1925), som Wood & Prigosen noget udfordrende havde givet titlen: »No immunity produced by inoculating irradiated tumor tissue.« Chambers & Russ fremhæver, at de anser det for »an established fact that an acquired immunity can be obtained in animals by treating them with tumor tissue which has been given a lethal dose of radiation«. Forskellen paa resultaterne henfører forff. til forskellig teknik og til forskellig bølgelængde af de anvendte røntgenstråler, og forff. mener endvidere, at Wood & Prigosen har anvendt »degenerate material« til inoculationerne. Denne mening støtter forfatterne paa, at Wood & Prigosen angiver undertiden at faa kun 25 % anslag af deres Jensen's rottesarkom ved transplantation paa ubehandlede rotter, medens Chambers & Russ faar ca. 90—100 % anslag.

Wood (1926) imødegik de fremførte indvendinger og fremhæver, at den af ham anvendte del af røntgenspekteret er praktisk talt den samme som den i Chambers & Russ' arbejde anvendte. Om fremkaldelse af immunitet mod allerede tilstedeværende tumorer gennem implantation af røntgenbestraalet svulstvæv skriver Wood »such immunity cannot be obtained in America«.

Wood fordømmer Chambers & Russ' forsøg paa mennesker, da han ikke anser disse forsøg for tilstrækkeligt eksperimenteret begrundede.

Caspari (1924) mener, at den øgede resistens, der er beskrevet efter implantation af svækket svulstmateriale, skyldes den ved enhver implantation uundgaaelige nekrose. Naar de levende svulstceller gaar til grunde, frigøres der efter Caspari's mening stoffer, saakaldte nekrohormoner, som virker øgende paa organismens resistens. Ud fra denne opfattelse anser Caspari det for meget vigtigt, om det lykkedes at finde midler til at hindre svulstvævs anslagsdygtighed uden at hindre dets immuniserende evne. Ogsaa i røntgentherapien mener Caspari, at nekrohormonerne spiller en meget væsentlig rolle, og at virkningen af en røntgenbestraaling i væsentlig grad er en indirekte virkning gennem de frigjorte nekrohormoner. Denne hypotese er senere blevet yderligere udbygget og kædet sammen med den Dessauer'ske punktvarmehypothese.

Caspari & Dessauer (1926) mener, at hvor røntgenstrålerne absorberes, bindes en del af den tilførte energi som varme i absorptionspunktet, og varmen fremkalder her henfaldsprodukter: nekrohormoner, der dels virker lokalt og dels afgives til blodet og øger organismens resistens mod tumoren, dersom en passende mængde nekrohormoner er produceret og frigjort. Paa grundlag af disse hypoteser mener Caspari at kunne anstille terapeutiske betragtninger og at kunne give terapeutiske raad. Caspari mener, at den gunstige effect af en røntgen-efterbehandling af en opereret cancerpatient kun kan ske igennem en almen-virkning, og at de maximale lokale bestraalinger efter en operation ikke byder nogen fordel overfor lokalbestraalinger med ringere doser — eller en almenbestraaling eller en miltbestraaling med en saakaldt »Reizdosis«.

I sin store oversigtsartikel i 1929 har Caspari gjort rede for sit syn paa tumorimmunitet som helhed. Caspari sammenfatter sit syn paa tumorimmunitet og paa røntgentherapi (Side 1289) i ordene: »Alle Massnahmen, deren Bedeutung für die künstliche Immunisierung wir im Tierversuche kennen gelernt haben, und ebenso alle Massnahmen, die bisher in der nicht-chirurgischen Therapie der menschlichen Krebskrankheit irgendeinen Erfolg gezeigt haben gehören in ein-deutigerer oder komplizierterer Weise in das grosse Gebiet der unspezifischen Immunität.«

Sugiura & Benedict (1928) har udført en række radiumbestraalinger in vivo af Flexner-Joblings rottecarcinom. Carcinomet bragtes til at svinde ved bestraalingen, og gennem retransplantation med Flexner-Joblings rottecarcinom undersøgte det, om dyrenes resistens var ændret. Der fandtes en betydelig forøgelse af resistensen, som forfatterne mente skyldtes det bestraaede svulstvæv.

Mottram (1930) undersøgte virkningen af røntgenbestraalet tumurvæv paa tjærepenslingstumorer, og Mottram er den eneste, der til dette formaal har anvendt tjærepenslingstumorer. Forsøgsmusene pensledes med tjære; naar en cancer forekom, blev den bortopereret; af tumorens basis blev to tumorstykker sterilt udtaget og planteret paa henholdsvis højre og venstre flanke af den samme mus, fra hvilken tjærepenslingstumoren var fjernet; naar begge implantater var vokset til maalelige tumorer, bortopereredes den ene af tumorerne og blev in vitro udsat for letal røntgenbestraaling; det bestraaede svulstvæv planteredes atter paa den mus, hvorfra tumoren var fjernet, og den tilbageblevne tumor iagttoges for at afgøre, om det røntgenbestraalede svulstvæv, der hidrørte fra musen selv, var i stand til at øge resistensen mod en hos musen selv opstaaet tumor.

Mottram's hensigt med dette forsøg har været at undgaa de fejlslutninger, som anvendelse af transplantationstumorer kan fremkalde, da det drejer sig om tumorer af en helt anden genese end de hos dyret selv opstaaede. Det saa logisk udtænkte forsøg overlevedes af 6 mus, og blandt disse iagttoges ingen effect af det røntgenbestraalede svulstvæv. Mottram finder anledning til at advare mod anvendelsen af røntgenbestraalet svulstvæv til behandling af cancerpatienter, da denne behandling er blevet

forsøgt og anbefales («has been tried and is being recommended«).

Som det ses, er der indenfor arbejderne om det røntgenbestraalede svulstvævs indflydelse paa organismens resistens en betydelig divergens mellem forsøgsresultaterne. I en række forsøg har forskellige forfattere fundet, at implantationen af røntgenbestraalet svulstvæv øger organismens resistens mod senere implanteret levende svulstvæv. Andre forfattere har — til dels med samme transplantationstumorer — ikke kunnet paavise en saadan effect. En enkelt forfatter har fundet virkning af røntgenbestraalet svulstvæv paa allerede tilstedeværende transplantationstumorer, medens andre ikke har kunnet opnaa en saadan effect. Forsøgsdyr, hvis transplantationstumor gennem bestraa-  
ling er bragt til at svinde, har vist en øget resistens mod retransplantation med levende homologt tumurvæv. Paa tjærepenslings-  
tumorer er ingen virkning af røntgenbestraalet svulstvæv paavist. Behandling med in vitro røntgenbestraalet svulstvæv er forsøgt paa mennesker, og spørgsmaalet om effecten er kædet nøje sammen med spørgsmaalet om den indirekte virkning af lokalbestraalingen af maligne tumorer. For denne indirekte virkning er Caspari talsmand, medens de kliniske erfaringer fra straaetherapi af cancerpatienter synes at tale imod, at lokalbestraalingen øver en saadan indirekte virkning paa organismens resistens mod canceren. Tydeligst træder det maaske frem ved behandling af metastaser til huden, hvor virkningen af bestraa-  
lingen paa millimeter er begrænset til det bestraalede felt. Dette er vistnok iagttaget af de fleste røntgenterapeuter.

Til arbejder indenfor disse omraader er det nødvendigt nøje at kende den indflydelse, de anvendte tumorer øver, uden at røntgenbestraaling har fundet sted, og kun sammenlignende undersøgelser kan ventes at give resultater.

#### Egne forsøg.

##### *Carcinomet.*

For at afgøre om carcinomet under sin vækst øger værtsorganismens resistens mod senere implanteret homologt carcinomvæv og altsaa fremkalder en concomitant immunitet, er der udført 11 forsøg.

Forsøgene udførtes paa følgende maade: En del mus transplanteredes subcutant paa thorax' forflade med carcinomet, idet man anvendte kanyletransplantationsmetoden; 10—12 dage senere opereredes alle de mus, paa hvilke der var fremkommet svulster, og svulsterne, der da var halvært- til ærtstore, fjernedes fuldstændigt; nogen tid senere transplanteredes samtlige endnu levende opererede mus paa ny med carcinomvæv, og samtidig transplanteredes et antal kontroldyr, som var afsat straks ved forsøgets begyndelse. Retransplantationen foretoges saa langt fra det primære transplantationssted, at eventuelt recidiv og eventuel retransplantationstumor ikke lod sig forveksle. Samtlige bortopererede svulster mikroskoperedes, og det makroskopiske carcinomfund blev i samtlige tilfælde bekræftet herved. Hvert enkelt af de retransplanterede forsøgsdyr vides altsaa at have haft anslag af carcinom ved den tidligere transplantation, og hvert enkelt af forsøgsdyrene kan da ved retransplantationen paa en maade siges at tjene som kontrol for sig selv. De forsøgsmus og kontrolmus, der døde før første eftersyn efter retransplantationen, er udskudt af forsøgene.

Der fremkom ingen recidiver efter bortoperation af de først implanterede svulster.

I de 5 af forsøgene (nr. 75—79) er retransplantationen foretaget 34—36 dage efter den primære transplantation og 23—24 dage efter den primære svulsts bortoperation; i de andre 5 forsøg (nr. 80—85) er retransplantationen foretaget 22—24 dage efter den primære transplantation og 11—13 dage efter den primære svulsts operative fjernelse.

Tabel nr. 23 viser resultaterne af disse forsøg. Som det ses, er anslagshyppigheden blandt forsøgsdyrene mindre end blandt kontroldyrene, og forskellen falder udenfor det ved tilfældigheder mulige. Blandt de mus, der tidligere har haft carcinom, er anslagshyppigheden ca.  $\frac{1}{3}$  af anslagshyppigheden blandt de mus, der ikke tidligere har haft carcinom. Foruden nedsættelse af anslagshyppigheden blandt forsøgsdyrene iagttoges tillige en forøgelse af tumorerens latenstid.

Af kontroldyrenes 112 tumorer fremkom kun 6 efter første eftersyn og deraf kun 2 efter andet eftersyn; af forsøgsdyrenes 46 tumorer fremkom derimod de 19 efter første eftersyn og heraf de 10 efter andet eftersyn.

Tabel nr. 23.

(Tællerne angiver antallet af fremkomne carcinomer, nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn efter retransplantation).

| Forsøg nr. | Forsøgsmus     | Kontrolmus      | Forskellen mellem anslagshyppighederne, udtrykt som multiplum af middelfejlen paa forskellen | Antal mus indgaaede i forsøgene |
|------------|----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 75         | $\frac{3}{13}$ | $\frac{10}{12}$ | $3,5 \mu$                                                                                    | 25                              |
| 76         | $\frac{8}{15}$ | $\frac{5}{6}$   | $1,4 \mu$                                                                                    | 21                              |
| 77         | $\frac{2}{8}$  | $\frac{4}{4}$   | $2,6 \mu$                                                                                    | 12                              |
| 78         | $\frac{1}{8}$  | $\frac{4}{5}$   | $2,8 \mu$                                                                                    | 13                              |
| 79         | $\frac{5}{5}$  | $\frac{7}{8}$   | $\div 0,5 \mu$                                                                               | 13                              |
| 80         | $\frac{4}{9}$  | $\frac{16}{19}$ | $2,0 \mu$                                                                                    | 28                              |
| 81         | $\frac{4}{12}$ | $\frac{12}{14}$ | $3,1 \mu$                                                                                    | 26                              |
| 82         | $\frac{5}{14}$ | $\frac{15}{15}$ | $4,3 \mu$                                                                                    | 29                              |
| 83         | $\frac{4}{13}$ | $\frac{14}{14}$ | $4,6 \mu$                                                                                    | 27                              |
| 84         | $\frac{5}{14}$ | $\frac{12}{14}$ | $3,1 \mu$                                                                                    | 28                              |
| 85         | $\frac{5}{16}$ | $\frac{13}{13}$ | $4,9 \mu$                                                                                    | 29                              |
| Ialt       | 127            | 124             |                                                                                              | 251                             |

Sammenholdt med iagttagelserne under dødsdosisforsøgene viser dette, at den øgede latenstid skyldes ændring af forholdet

mellem det transplanterede svulstvævs virulens og den nye værtsorganismes resistens, og denne forlængede latenstid kan experimentelt fremkaldes baade ved en nedsættelse af det transplanterede tumurvævs angrebsdygtighed (bestraaling in vitro) og ved en forøgelse af den transplanterede organismes modstandskraft.

I forsøgene, hvor et tilstedeværende carcinom blev fjernet operativt, og ændringen af resistensen dernæst blev efterprøvet ved fornyet transplantation med carcinom, er det muligt, at forandring af musenes resistens ikke skyldes den bortopererede svulst. Forsøgsdyrene har alle gennemgaaet en narkose og en operation, som kontroldyrene ikke har gennemgaaet. Det er da tænkeligt, omend usandsynligt, at en forudgaaende saarhelingsproces øver en indflydelse paa resistensen mod en kort tid senere indført transplantationstumor. Saadanne betragtninger er i hvert fald gjort gældende fra forskellig side (Uhlenhuth 1912, Meidner 1912 og mange andre), og forholdet er beskrevet under navnet operationsimmunitet.

For at undersøge dette spørgsmål er der udført 3 ganske ens anlagte forsøg. Forsøgsdyrene blev alle narkotiserede og blev udsat for et lignende operativt indgreb, som det til svulsternes fjernelse nødvendige. Dernæst gik musene 13-14 dage, til saa-

Tabel nr. 24.

(Tællerne angiver antallet af fremkomne carcinomer; nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn.)

| Forsøg nr. | Forsøgsmus      | Kontrolmus      | Antal mus<br>indgaaende<br>i forsøgene |
|------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------|
| 86         | $\frac{16}{17}$ | $\frac{16}{17}$ | 34                                     |
| 87         | $\frac{12}{14}$ | $\frac{14}{15}$ | 29                                     |
| 88         | $\frac{43}{44}$ | $\frac{41}{43}$ | 87                                     |
| Ialt       | 75              | 75              | 150                                    |

rene var lægte, og 13. dag i de to forsøg og 14. dag i det tredje forsøg blev samtlige forsøgsmus og et tilsvarende antal kontrolmus transplanterede med samme carcinom.

I tabel nr. 24 ses resultatet angivet, og som det umiddelbart ses, er der ingen forskel paa anslagshyppighederne blandt forsøgsdyr og kontroldyr, og da størrelsesordenen af disse forsøg er praktisk talt den samme som i alle de øvrige forsøg, er det berettiget at udtale, at der intet foreligger, der tyder paa, at selve det operative indgreb øver en virkning paa resistensen, og den i de 11 foran beskrevne forsøg (forsøg nr. 75—85) iagttagne forskel paa anslagshyppighederne blandt kontrolmus og forsøgsmus kan derfor ikke henføres til det operative indgreb, forsøgsdyrene har været gjort til genstand for, men maa henføres til svulst-vævets indflydelse.

#### *Lymfosarkomet.*

Medens det for carcinomets vedkommende er muligt at bortoperere de 10—12 dage gamle svulster og gennem en retransplantation undersøge, om de har udøvet en virkning paa dyrenes resistens, saa er dette ikke muligt for lymfosarkomets vedkommende. Allerede efter faa døgns forløb vokser lymfosarkomet i tilfælde af anslag infiltrativt ned i de underliggende muskler, fascier og intercostalrum, saaledes at forsøg paa radicaloperation allerede efter faa dages forløb vil være usikkert, og efter en halv snes dages forløb vil radicaloperation være umulig. I stedet har man da valgt at transplantere ubestraalet lymfosarkomvæv med kanyle paa ubestraalede mus og at udskyde det ringe antal mus, der fik blivende lymfosarkomer efter denne primære transplantation. Det er ialt kun 4 mus, der udskydes af de 6 udførte forsøg, og dette antal mus er ganske uden betydning for vurderingen af forsøgsresultatet. Resten af forsøgsmusene blev nogen tid efter den primære transplantation bestraalede universelt med røntgen og samtidig blev de ved forsøgets begyndelse afsatte kontroldyr bestraalede med samme røntgendosis (300 r). Røntgenbestraalingen fandt i de 6 forsøg sted henholdsvis 17, 21, 24, 29, 9 og 11 dage efter den primære transplantation, og i samme døgn, som bestraalingen fandt sted, blev samtlige mus i forsøget transplanterede med lymfosarkomvæv fra samme svulst. Resultatet af

Tabel nr. 25.

(Tællerne angiver antallet af fremkomne svulster; nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn).

| Forsøg nr. | Forsøgsmus      | Kontrolmus      | Forskellen mellem anslagshyppighederne, udtrykt som multiplum af middelfejlen | Antal mus indgaaende i forsøgene |
|------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 89         | $\frac{0}{19}$  | $\frac{16}{28}$ | 5,2 $\mu$                                                                     | 47                               |
| 90         | $\frac{7}{34}$  | $\frac{31}{31}$ | 9,9 $\mu$                                                                     | 65                               |
| 91         | $\frac{1}{8}$   | $\frac{5}{10}$  | 1,8 $\mu$                                                                     | 18                               |
| 92         | $\frac{2}{17}$  | $\frac{7}{13}$  | 2,6 $\mu$                                                                     | 30                               |
| 93         | $\frac{10}{23}$ | $\frac{16}{21}$ | 2,3 $\mu$                                                                     | 44                               |
| 94         | $\frac{1}{16}$  | $\frac{5}{5}$   | 4,5 $\mu$                                                                     | 21                               |
| Ialt       | 117             | 108             |                                                                               | 225                              |

denne sidste transplantation ses af tabel nr. 25. Der fremkom efter røntgenbestraalingen ingen lymfosarkomer paa stedet, hvor den første transplantation var foretaget.

De fundne udslag er af en saadan art, at det maa anses for bevist, at den forudgaaende transplantation med lymfosarkomvæv har øvet en øgende indflydelse paa resistensen. Tillige viser forsøgene, at denne af det ubestraalede lymfosarkomvæv fremkaldte resistensøgning er røntgenresistent. Wagner (1933) har for et svagt virulent carcinom fundet ganske tilsvarende forhold. Den eksperimentelt erhvervede resistensøgning er da muligvis af en anden art end den naturlige resistens, som kan brydes af en universel røntgenbestraaling. Kun faa af forsøgsmusene har efter den første transplantation haft makroskopisk paaviseligt anslag af lymfosarkom, der atter er svundet, og en makroskopisk

synlig vækst af tumor kan følgelig ikke være nødvendig for at fremkalde resistensøgningen.

Da der saaledes efter implantation af lymfosarkom opstod en øget resistens mod senere indført lymfosarkomvæv, selvom det først implanterede væv ikke havde vist makroskopisk paaviselig vækst, blev det naturligt at undersøge baade for carcinomets og for lymfosarkomets vedkommende, hvor lang tid implantatet behøver at være til stede i en værtsorganisme for at øge dennes resistens mod retransplantation med den homologe tumor.

### *Carcinomet.*

Til orientering udførtes et forsøg med carcinomet (forsøg nr. 95). Paa 45 forsøgsmus inplanteredes carcinom med kanyle paa thorax forside, medens 14 mus afsattes som kontroldyr. Eet døgn efter implantationen opereredes 15 af de implanterede mus, og implantatet fjernedes; to døgn efter implantationen fjernedes implantatet paa endnu 15 mus, og endelig 3 døgn efter implantationen fjernedes implantatet paa de sidste 15 mus. Dyrene observeredes dernæst til 12. dag efter implantationen. Hos 3 af de 15 mus, der havde faaet implantatet fjernet 1 døgn efter implantationen, opstod tumoranslag i kanylestikkanalen, saaledes at fjernelsen altsaa ikke havde været radical. Dette lærte mig i de senere forsøg at gøre stikkanalen kortere og saa vidt muligt at fjerne det væv, kanylespiden havde passeret under implantationen. Hos ingen af de andre 42 mus opstod recidiv. De 3 mus, der fik recidiv, blev udskudt af forsøget, og de resterende 42 forsøgsmus og 14 kontrolmus transplanteredes dernæst den 12. dag efter den første transplantation atter med carcinom og denne gang med anvendelse af operationstransplantationstekniken. Transplantationen skete i nogen afstand fra det første implantationssted, saa der ikke kunde opstaa tvivl om, fra hvilken implantation fremkomne svulster hidrørte. Resultatet ses af tabel nr. 26.

Som det ses, viser dette forsøg en mindre anslagshyppighed blandt forsøgsdyrene end blandt kontroldyrene, og allerede et kort ophold af implantatet i værtsorganismen maa da være tilstrækkeligt til at øge organismens resistens mod senere implanteret carcinom. Efter dette orienterende forsøg er det i et senere forsøg efterprøvet, om allerede eet døgn ophold af implantatet

Tabel nr. 26.

(Tællerne angiver antallet af fremkomne anslag; nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn).

| Forsøg nr. 95 | Første implantats ophold<br>i værtsorganismen | Resultatet<br>af anden<br>implantation |
|---------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| Gruppe I      | 1 døgn                                        | $\frac{3}{12}$                         |
| Gruppe II     | 2 døgn                                        | $\frac{5}{15}$                         |
| Gruppe III    | 3 døgn                                        | $\frac{4}{14}$                         |
| Kontroldyr    | Ikke implanteret                              | $\frac{14}{14}$                        |

i værtsorganismen er tilstrækkeligt til at øge resistensen. Resultatet af dette forsøg (forsøg nr. 96) ses af tabel nr. 27. Forsøgsdyrene i dette forsøg svarer ganske til forsøgsdyrene i gruppe I i forrige forsøg. I dette forsøg fremkom ingen recidiver efter implantatets fjernelse.

Tabel nr. 27.

(Tællerne angiver antallet af fremkomne anslag; nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn).

| Forsøg nr. | Forsøgsmus     | Kontrolmus      | Forskellen paa anslagshyppighederne, udtrykt som multiplum af forskellens middelfejl |
|------------|----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 96         | $\frac{2}{27}$ | $\frac{22}{31}$ | 6,4 $\mu$                                                                            |

Herefter maa det for carcinomets vedkommende anses for paavist, at implantatets ophold i eet døgn er tilstrækkeligt til at øve den resistensøgende effect.

### *Lymfosarkomet.*

Der er med lymfosarkomet udført forsøg analoge med forsøg nr. 96.

Der er udført ialt 4 forsøg.

Forsøgene er udført paa følgende maade:

Paa en gruppe ubestraalede mus implanteredes lymfosarkomvæv med kanyle paa thorax forflade. Eet døgn senere bortopere-  
redes implantaterne. 10—12 dage senere (altsaa 11—13 dage efter  
den primære transplantation) bestraaledes samtlige implanterede  
mus og de ved forsøgets begyndelse afsatte kontroldyr universelt  
med samme røntgendosis. Der blev under de sædvanlige betin-  
gelser givet 300 r. Samme døgn bestraaingen fandt sted blev  
samtlige dyr i forsøget transplanterede med lymfosarkom fra  
samme svulst. Retransplantationen blev foretaget under anven-  
delse af operationsplantationstekniken, og retransplantationen  
blev foretaget saa langt fra det første implantationssted, at der  
ikke kunde opstaa tvivl, om senere fremkomne tumorer hidrørte  
fra den første eller den anden transplantation. Hos ingen af  
musene fremkom der tumor, der hidrørte fra den første trans-  
plantation. Tabel nr. 28 viser resultatet af retransplantationen af  
forsøgsdyrene.

Tabel nr. 28.

(Tællerne viser antallet af fremkomne lymfosarkomer; næv-  
nerne viser antallet af mus, levende ved første eftersyn).

| Forsøg nr. | Forsøgsmus      | Kontrolmus      | Forskellen paa anslagshyppig-<br>hederne, udtrykt som multi-<br>plum af forskellens middelfejl |
|------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 97         | $\frac{3}{10}$  | $\frac{8}{10}$  | 2,5 $\mu$                                                                                      |
| 98         | $\frac{10}{13}$ | $\frac{11}{13}$ | 0,5 $\mu$                                                                                      |
| 99         | $\frac{4}{18}$  | $\frac{14}{24}$ | 2,6 $\mu$                                                                                      |
| 100        | $\frac{6}{32}$  | $\frac{29}{36}$ | 6,2 $\mu$                                                                                      |

Disse tal er af en saadan art, at man tør fastslaa, at implan-  
tatets tilstedeværelse i eet døgn har øget dyrenes resistens mod  
senere indført lymfosarkomvæv. Den fremkomne resistensøgning

er røntgenstabil, ligesom den resistensøgning, der fremkom, naar implantatet ikke fjernes igen.

Paa grundlag af disse forsøg kan det fastslaas, at de processer, der fører til en forøgelse af resistensen mod retransplantation, finder sted umiddelbart efter implantationen, og naar deres fulde udvikling, selvom implantatet kun er til stede i værtsorganismen i et døgn. Tilstedeværelsen af en »concomitant immunitet«, d. v. s. en transplantationstumorens vækst ledsagende resistensøgning mod retransplantation, er der da ingen grund til at antage for carcinomets og lymfosarkomets vedkommende. Tanken om en atreptisk immunitet er heller ikke mulig. Det maa forekomme udelukket, at implantatet i løbet af 1 døgn kan opbruge stoffer, der er nødvendige for retransplantatets vækst, naar det primære implantat, dersom det ikke fjernes, vilde udvikle sig til store svulster. Det maa være helt andre forhold, det drejer sig om. Rimeligst vilde det være at tale om eksperimentel transplantationsresistens og eksperimentelt transplantationsresistente mus. Disse forsøg viser tillige, at bestrålingen af svulsterne i de foran omtalte forsøg af Sugiura & Benedict (1928) ikke behøver at have øvet nogensomhelst indflydelse paa forsøgsresultatet. Om en transplantationstumor fjernes ved operation eller bringes til at svinde gennem bestråling maa antages uden betydning for den resistensøgning mod retransplantation, som allerede selve implantationen af den første tumor har fremkaldt. Forfatterernes slutning, at resorption af svulsten som følge af røntgenbestrålingen har øvet indflydelse paa resistensen, savner eksperimentelt grundlag.

*Røntgendræbt svulstvævs indflydelse paa resistensen mod senere implanteret homologt svulstvæv.*

De i Kapitel IV beskrevne forsøg har vist, at der for carcinomet findes en bestemt dødsdosis, og at den ligger ved ca. 3600 r-Küstner. Det er saaledes muligt at arbejde med carcinomvæv, der har været udsat for en røntgenbestråling, der med sikkerhed ødelægger carcinomets anslagsdygtighed. For lymfosarkomet lykkedes det derimod ikke at finde en dødsdosis, og uanset hvor stor en røntgenbestråling man udsætter lymfosarkom-

væv for in vitro, vil man derfor ikke kunne være sikker paa, at vævets anslagsdygtighed er absolut forhindret. Derimod kan man selvfølgelig i hvert forsøg iagttage, om der i det paagældende forsøg faktisk kommer anslag af lymfosarkom. Til bestråling af carcinomvæv og lymfosarkomvæv in vitro med røntgendrab for øje har man valgt at anvende 20000 r-Hammer, maalt paa lejet (= 16000 r-Küstner, maalt i luft), hvilket altsaa er 4—5 gange den for carcinomet fundne dødsdosis.

Væv bestrålet med denne røntgendosis har hverken for carcinomets eller for lymfosarkomets vedkommende vist anslag i de udførte forsøg.

### *Carcinomet.*

Over spørgsmaalet om det røntgendræbte carcinomvævs indflydelse paa musenes resistens mod senere implanteret carcinom er udført 5 forsøg (forsøg nr. 101—105).

I alle 5 forsøg blev et carcinom, der var sterilt udtaget in vitro bestrålet med 20000 r-Hammer, maalt paa lejet (= ca. 16000 r-Küstner, maalt i luft). Intensiteten var 100 r pr. minut. I de 3 første ganske ens anlagte forsøg blev det bestrålede carcinomvæv umiddelbart efter bestrålingen implanteret paa forsøgsmusene. I de 2 sidste forsøg blev det bestrålede væv efter bestrålingen delt i to dele. Den ene del transplanteredes umiddelbart efter bestrålingen med kanyle paa en gruppe forsøgsdyr (gruppe I i forsøgene), medens den anden del i 24 timer opbevaredes sterilt i termostat ved 37 ° i Tyrodes væske, og først derefter implanteredes vævet med kanyle paa en anden gruppe forsøgsdyr (gruppe II i forsøgene).

I hvert af de 5 forsøg transplanteredes nogen tid efter implantationen med røntgendræbt carcinom alle forsøgsmusene og et tilsvarende antal kontrolmus med ubestrålet carcinomvæv for at se, om der havde fundet en ændring sted af forsøgsmusenes resistens mod carcinom. Tabel nr. 29 viser resultatet af forsøgene, idet der i tabellen er redegjort for de iagttagne anslagshyppigheder blandt forsøgsmus og kontrolmus. Forskellen paa anslagshyppigheden blandt forsøgsmusene i gruppe I og blandt kontrolmusene er, som tabellen viser, af en saadan størrelse, at det maa anses for paavist, at det med en dødelig røntgendosis in vitro

bestraalede carcinomvæv øger musenes resistens mod senere implanteret ubestraalet carcinom. En sammenligning af anslagshyppighederne blandt forsøgsdyrene i gruppe I og gruppe II viser, at den resistensøgende virkning af det bestraalede svulstvær ned sættes betydeligt eller forsvinder helt, naar vævet ikke implanteres straks efter, at bestraalingen har fundet sted, og sammenligning af anslagshyppighederne blandt musene i gruppe II og blandt kontrolmusene fører til samme slutning.

Tabel nr. 29.

Tællerne viser antallet af anslag, nævnerne viser antallet af mus, levende ved første eftersyn efter transplantationen med ubestraalet carcinom.

| Forsøg nr.       | Antal dage mellem implan tation m. bestraalet carcinom og transplan tationen m. ubestraalet carcinom | Gruppe I<br>(Mus, der forud er implan teret m. carcinomvæv, der var bestraalet in vitro umiddelbart før implan tationen) | Gruppe II<br>(Mus, der forud er implan teret m. carcinomvæv, der var bestraalet in vitro 24 timer før implan tationen) | Gruppe III<br>Kontrolmus | Forsk. paa anslags hyppig hederne bl. forsøgsdyrene i gruppe I og kontrol musene, udtrykt som multiplum af middelfejlen paa forskellen | Forsk. paa anslags hyppig hederne bl. forsøgsdyrene i gruppe I og gruppe II, udtrykt som multiplum af middelfejlen paa forskellen | Antal mus indgaaende i forsøgene |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 101              | 19                                                                                                   | $\frac{18}{28}$                                                                                                          |                                                                                                                        | $\frac{27}{30}$          | 2,3 $\mu$                                                                                                                              |                                                                                                                                   | 58                               |
| 102              | 21                                                                                                   | $\frac{2}{9}$                                                                                                            |                                                                                                                        | $\frac{9}{9}$            | 4,3 $\mu$                                                                                                                              |                                                                                                                                   | 18                               |
| 103              | 21                                                                                                   | $\frac{7}{10}$                                                                                                           |                                                                                                                        | $\frac{6}{10}$           | $\div 0,5 \mu$                                                                                                                         |                                                                                                                                   | 20                               |
| 104              | 12                                                                                                   | $\frac{13}{23}$                                                                                                          | $\frac{22}{22}$                                                                                                        | $\frac{19}{19}$          | 3,6 $\mu$                                                                                                                              | 3,8 $\mu$                                                                                                                         | 64                               |
| 105              | 12                                                                                                   | $\frac{6}{19}$                                                                                                           | $\frac{14}{15}$                                                                                                        | $\frac{14}{16}$          | 4,0 $\mu$                                                                                                                              | 4,7 $\mu$                                                                                                                         | 50                               |
| Samlet antal mus |                                                                                                      | 89                                                                                                                       | 37                                                                                                                     | 84                       |                                                                                                                                        |                                                                                                                                   | 210                              |

En sammenligning mellem anslagshyppighederne blandt forsøgsdyrene i forsøg nr. 95 og 96 paa den ene side og anslagshyppighederne blandt forsøgsdyrene i gruppe I i forsøgene nr. 101—105 paa den anden side sandsynliggør, at det røntgenbestraalede svulstvæv, selvom det implanteres umiddelbart efter bestraalingen, dog øver en mindre resistensøgende virkning end det ubestraalede væv.

#### *Lymfosarkomet.*

Til undersøgelse af det røntgenbestraalede lymfosarkoms indflydelse paa mus resistens mod senere implanteret ubestraalet lymfosarkom er der udført 4 forsøg (forsøg nr. 106—109). I de første 2 af forsøgene implanteredes det bestraalede lymfosarkomvæv umiddelbart efter bestraalingen med kanyle paa et antal forsøgsmus. 11 dage senere blev forsøgsmusene og et tilsvarende antal kontrolmus bestraalede universelt med røntgen paa sædvanlig vis og med sædvanlig dosis. Samme døgn transplanteredes alle i forsøget indgaaende mus med anvendelse af operationstransplantationsmetoden med ubestraalet lymfosarkom fra samme tumor. De to sidste forsøg er noget anderledes anlagt, idet der i disse indgaar endnu en forsøgsdyrgruppe. Efter bestraalingen af svulstvævet in vitro transplanteredes noget af det bestraalede væv straks med kanyle paa en gruppe forsøgsmus (gruppe I). Disse dyr svarer ganske til forsøgsdyrene i de to foran omtalte forsøg. Resten af det bestraalede væv opbevarede sterilt i Tyrodes væske i 24 timer i termostat ved 38 °. Derefter transplanteredes det med kanyle paa en anden gruppe forsøgsdyr (gruppe II). I det ene forsøg 12 dage og i det andet forsøg 13 dage efter forsøgets begyndelse bestraaledes samtlige forsøgsdyr og kontroldyr med samme røntgendosis og transplanteredes derefter med ubestraalet lymfosarkomvæv.

Resultatet af forsøgene ses af tabel nr. 30, hvor de iagttagne anslagshyppigheder blandt forsøgsdyr og kontroldyr er anført.

Som det ses af tabellen er forskellen paa anslagshyppighederne blandt forsøgsmusene i gruppe I og blandt kontrolmusene af saadanne størrelser i forhold til de tilsvarende middelfejl, at det kan anses for paavist, at det bestraalede lymfosarkomvæv

har øget musenes resistens mod det senere indførte ubestraalede lymfosarkomvæv. En sammenligning af forsøgsdyrsgruppe I og II viser en forskel i anslagshyppighederne, der er saa stor, at forskellen tyder paa, at virkningen af det bestraalede væv ophører eller i hvert fald mindskes betydeligt, naar vævet ikke implanteres straks efter bestraalingen. Et absolut bevis herfor foreligger ikke, men slutningens rigtighed bekræftes dog yderligere gennem en sammenligning mellem forsøgsgruppe II og kontroldyrene, idet forskellen mellem anslagshyppighederne her er saa smaa ( $1,2 \mu$  og  $0,4 \mu$ ), at rene tilfældigheder kan have frembragt dem.

Tabel nr. 30.

Tællerne viser antallet af anslag, nævnerne viser antallet af mus, levende ved første eftersyn efter transplantation med ubestraalet lymfosarkom.

| Forsøg<br>nr.               | Antal dage<br>mellem<br>implanta-<br>tion m. be-<br>straalet<br>lymfosar-<br>kom og<br>transplan-<br>tationen m.<br>ubestraalet<br>lymfosar-<br>kom. | Gruppe I<br>(Mus, der<br>forud er im-<br>planteret<br>m. lymfo-<br>sarkom-<br>væv,<br>der var be-<br>stralet in<br>vitro<br>umiddel-<br>bart før implan-<br>tationen) | Gruppe II<br>(Mus, der<br>forud er im-<br>planteret<br>m. lymfo-<br>sarkom-<br>væv,<br>der var be-<br>stralet in<br>vitro<br>24 timer<br>før implan-<br>tationen) | Gruppe III<br>Kontrol-<br>mus | Forsk. paa<br>anslags-<br>hyppig-<br>hederne<br>bl. forsøgs-<br>dyrene i<br>gruppe I<br>og kontrol-<br>musene,<br>udtrykt<br>som multi-<br>plum af<br>middel-<br>fejlen paa<br>forskellen | Forsk. paa<br>anslags-<br>hyppig-<br>hederne<br>bl. forsøgs-<br>dyrene i<br>gruppe I<br>og<br>gruppe II,<br>udtrykt<br>som multi-<br>plum af<br>middel-<br>fejlen paa<br>forskellen | Antal<br>mus<br>ind-<br>gaa-<br>ende<br>i<br>for-<br>søgene |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 106                         | 11                                                                                                                                                   | $\frac{1}{7}$                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   | $\frac{5}{7}$                 | $2,5 \mu$                                                                                                                                                                                 | *                                                                                                                                                                                   | 14                                                          |
| 107                         | 11                                                                                                                                                   | $\frac{7}{12}$                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   | $\frac{8}{9}$                 | $1,6 \mu$                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                     | 21                                                          |
| 108                         | 12                                                                                                                                                   | $\frac{6}{18}$                                                                                                                                                        | $\frac{15}{17}$                                                                                                                                                   | $\frac{17}{17}$               | $5,1 \mu$                                                                                                                                                                                 | $3,9 \mu$                                                                                                                                                                           | 52                                                          |
| 109                         | 13                                                                                                                                                   | $\frac{7}{14}$                                                                                                                                                        | $\frac{10}{11}$                                                                                                                                                   | $\frac{18}{19}$               | $3,0 \mu$                                                                                                                                                                                 | $2,4 \mu$                                                                                                                                                                           | 44                                                          |
| Sam-<br>let<br>antal<br>mus |                                                                                                                                                      | 51                                                                                                                                                                    | 28                                                                                                                                                                | 52                            |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                     | 131                                                         |

1. Forsøgene har da baade for carcinomets og for lymfosarkomets vedkommende vist, at implantation af det umiddelbart før med 16000 r bestraalede svulstvæv øger musenes resistens mod senere implanteret ubestraalet homologt tumorvæv.
2. For carcinomets vedkommende synes virkningen af det umiddelbart efter bestraalingen implanterede svulstvæv mindre end virkningen af ubestraalet svulstvæv. For lymfosarkomets vedkommende kan der, som vist i kapitel III ikke drages sammenligning fra passage til passage.
3. For det bestraalede carcinom er det paavist og for det bestraalede lymfosarkom sandsynliggjort, at virkningen ophører, hvis vævet ikke implanteres snart efter bestraalingen.

Det maa anses for utvivlsomt, at det bestraalede væv yderligere svækkes under de 24 timers ophold in vitro før implantationen. For at undersøge om det kan antages, at cellerne dør i løbet af de 24 timer, er der udført 3 forsøg. Der udførtes et forsøg (forsøg nr. 110) med transplantation af ubestraalet carcinomvæv, der var opbevaret 24 timer in vitro, og to forsøg (forsøg nr. 111 og 112) med undersøgelse af carcinomets og lymfosarkomets vækst in vitro efter bestraaling in vitro med 16000 r-Küster, maalt i luft.

I forsøg nr. 110 blev et carcinom sterilt udtaget og delt i to dele. Den ene del transplanteredes umiddelbart efter udtagelsen paa kontrolmusene, medens den anden del opbevaredes sterilt in vitro i 24 timer i Tyrodes væske ved 37°, og først derefter transplanteredes svulstvævet paa forsøgsmusene. Tabel nr. 31 viser resultatet af forsøget.

Tabel nr. 31.

(Tællerne angiver antallet af anslag; nævnerne angiver antallet af mus, levende ved første eftersyn).

| Forsøg nr. | Forsøgsmus | Kontrolmus |
|------------|------------|------------|
| 110        | 20         | 19         |
|            | 22         | 19         |

Som det umiddelbart ses, falder den iagttagne forskel i anslagshyppighederne indenfor det ved rene tilfældigheder mulige.

Carcinomernes latenstider og væksthastighed blandt forsøgsmus og kontrolmus frembød ingen væsentlig forskel. Det kan saaledes anses for paavist, at det ubestraalede carcinomvæv ikke dræbes og end ikke svækkes væsentlig af 1 døgn's ophold in vitro under de paagældende forhold.

*I forsøg nr. 111 udførtes bestråling af carcinomvæv, der dyrkedes in vitro i dækglasskulturer.* Til forsøget anvendtes 3. passage, der var sat ud som overfladekultur (A. Fischer 1930 Side 172). Umiddelbart før bestrålingen mikrofotograferedes kulturerne og deltes i 5 forsøgskulturer og 5 kontrolkulturer. Derefter bestraalede forsøgskulturerne ved stuetemperatur med 16000 r. Under bestrålingen anbragtes kontrolkulturerne ved stuetemperatur. Umiddelbart efter bestrålingen blev alle kulturerne igen anbragt i termostat ved 38°. 24 timer og 48 timer efter bestrålingen blev samtlige kulturer mikrofotograferede ved samme forstørrelse som før bestrålingen. Samtlige kulturer viste vækst baade i 1. og 2. døgn efter bestrålingen, og det var ikke muligt at se forskel paa forsøgskulturernes og kontrolkulturernes tilvækster. Efter andet døgn standsedes forsøget. Tavle V viser mikrofotografier af en af forsøgskulturerne og en af kontrolkulturerne. Forsøget viste da, at selv en røntgendosis, der er 4—5 gange saa stor som den dosis, der hindrer svulstvævet's anslagsdygtighed paa mus, ikke hindrer carcinomet i vævskultur i at vokse i hvert fald de første 2 døgn efter bestrålingen. At selv store røntgendoser ikke udøver nogen i første døgn paaviselig virkning paa vævskulturerne er i god overensstemmelse med, hvad Wood & Prime 1920, Santesson 1928, Laser & Halberstädter 1929, Laser 1930, Fischer & Baastrup 1930 og Fischer 1931 har fundet. Selv det med en enorm røntgendosis in vitro bestraalede carcinomvæv dør altsaa ikke i umiddelbar tilslutning til bestrålingen. Da opbevaring in vitro under de anvendte forhold ikke hindrer ubestraalet carcinomvævs anslagsdygtighed, og da bestråling in vitro med 16000 r ikke hindrer vævet i at vokse in vitro de første 2 døgn efter bestrålingen, maa det være berettiget at antage, at det bestraalede carcinomvæv, naar det implanteres 1 døgn efter bestrålingen, endnu ikke er dødt.

I forsøg nr. 112 bestraaledes lymfosarkom, der dyrkedes *in vitro*. Kulturen dyrkedes i Carrelflasker, indstøbt i et udvandet plasmakoagel med flydende næringssubstrat over. (Se Krebs & B. Faber 1932.) 3 kulturer, der viste tydelig vækst, mikrograferedes, bestraaledes derefter ved stuetemperatur med 16000 r og dyrkedes i termostat ved 38° i 2 døgn. Kulturerne mikrograferedes 24 timer og 48 timer efter bestraaingen. Sammenligning af mikrofotografierne viste vækst endnu i 2. døgn. Tavle VI og VII viser mikrofotografi af en del af samme vævskultur, fotograferet 1 døgn og 2 døgn efter bestraaingen. Tavle VIII viser mikrofotografi taget ved stor forstørrelse af det yderste af vækstzonen af en af kulturerne 1 døgn efter bestraaingen og det yderste af vækstzonen af en af vævskulturerne 2 døgn efter bestraaingen. Dette forsøg viser, at heller ikke lymfosarkomet dør umiddelbart efter bestraaing *in vitro* med en enorm røntgendosis.

I det første døgn efter implantationen begynder der et henfald af de fleste af de implanterede celler (Munck 1933). Cellegrænserne udviskes, og kærnerne bliver utydelige, mens der kun hist og her ses velbevarede celler. Efter mine ovenfor beskrevne forsøg kan resistensøgningen næppe henføres til det cellehenfald, som finder sted i implantatet 1. døgn efter implantationen, da dette maa finde sted, hvad enten de levende celler indføres umiddelbart efter bestraaingen eller 1 døgn senere. Den største forøgelse af resistensen er iagttaget efter implantation af ubestraalet væv. Virkningen er svagere efter røntgenbestraalet væv, der indføres umiddelbart efter bestraaingen, og der er ingen virkning iagttaget, naar vævet indføres nogen tid efter røntgenbestraalingen og saaledes som følge af den tardive virkning af røntgenbestraalingen er yderligere svækket. Der er altsaa en nøje afhængighed mellem cellernes grad af uskadthed og deres indflydelse paa resistensen. Virkningen paa resistensen maa henføres til de levende ubeskadigede celler, og den afsvækkes med disse og kan ikke paavises paa et tidspunkt, da cellernes funktion er stærkt nedsat, omend de maa antages endnu at være levende.

De udførte forsøg har da vist, at svulstvæv, der hidrører fra tumorer, der i ubestraalet tilstand øger musenes resistens mod

retransplantation med levende homologt tumurvæv, ogsaa efter en røntgenbestraaling in vitro over en saadan effect. Virkningen kan ikke henføres til røntgenbestraalingen, men er tværtimod til stede til trods for, at denne har fundet sted, da den dræbende virkning af en røntgenbestraaling ikke indtræder øjeblikkeligt. Iagttagelsen følger sig da naturligt ind i den almene lov, at implantation med levende celler fra en række levende væv hidrørende fra en anden organisme end den, hvorpaa vævet implanteres, øger det implanterede dyrs resistens mod senere implanteret tumurvæv. Som alle iagttagelser af resistensøgning som følge af implantation af levende celler maa ogsaa disse antages kun at have relation til transplantationstumorer og transplantationsresistens. At røntgenbestraaling af tumorer fremkalder en frigørelse af stoffer, der bevirker en øget resistens mod tumoren og medvirker i organismens kamp mod tumoren, finder ingen støtte i disse eksperimenter, og anvendelse af røntgenbestraalet svulstvæv til behandling af cancerpatienter savner experimentelt grundlag.

## RESUMÉ

### I.

Der er med et transplantabelt musecarcinom (Carcinom Krebs I) og et transplantabelt muselymfosarkom udført en række undersøgelser dels over de forekommende variationer i anslagshyppighederne fra passage til passage og dels over de forekommende variationer i anslagshyppighederne blandt 2 grupper dyr indenfor samme passage.

Disse undersøgelser har givet til resultat:

Naar dyrene indenfor samme passage hidrører fra samme sending, fra samme museavler og vejer mellem 14 og 19 gram, og naar passagernes varighed er nogenlunde konstant, iagttages indenfor 2 dyregrupper ikke større forskel i anslagshyppighederne, end man maa vente paa grund af rene tilfældigheder. Dette gælder baade for carcinomets og for lymfosarkomets vedkommende.

Variationerne i anslagshyppighederne fra passage til passage er for carcinomets vedkommende ikke større end de variationer, rene tilfældigheder maa antages at kunne fremkalde.

For lymfosarkomets vedkommende er variationerne i anslagshyppighederne fra passage til passage større, end rene tilfældigheder kan antages at have fremkaldt.

*Konklusionen* heraf bliver, at det for baade carcinomets og lymfosarkomets vedkommende er muligt at drage sikre slutninger, naar der i forsøg indenfor samme passage blandt to dyregrupper findes forskelle i anslagshyppighederne, faldende udenfor det ved tilfældigheder mulige. For carcinomets vedkommende vil det tillige være muligt at drage sammenligninger og slutninger fra passage til passage, mens man for lymfosarkomets vedkommende bør afholde sig derfra.

## II.

Der er udført en række forsøg for at undersøge forholdet mellem kanyletransplantationsmetodens og den operative transplantationsmetodes ydedygtighed.

For *carcinomets* vedkommende finder man:

Ved den operative transplantationsmetode fremkommer der indenfor observationstiden flere tumorer af en saadan størrelse, at de er egnede til transplantationsforsøg, end der fremkommer ved kanyletransplantationsmetoden. Forskellen i antallet af store tumorer overstiger 3 gange middelfejlen. Anslagshyppigheden blandt dyr, transplanterede med den ene og den anden metode, er derimod den samme.

For *lymfosarkomets* vedkommende ser man ved transplantation paa universelt røntgenbestraalede dyr ligeledes en større hyppighed af store svulster ved anvendelse af den operative transplantationsmetode end ved anvendelse af kanyletransplantationsmetoden, men denne forskel falder indenfor det ved tilfældigheder mulige. Anslagshyppigheden blandt dyr, transplanterede med den ene og den anden metode, frembyder ingen sikker forskel.

Ved transplantation af lymfosarkomvæv paa ubestraalede mus ses en større anslagshyppighed ved anvendelse af den operative transplantationsmetode, end ved anvendelse af kanyletransplantationsmetoden. Denne forskel falder udenfor det ved tilfældigheder mulige.

Den operative transplantationsmetode viser sig saaledes at være kanyletransplantationsmetoden overlegen. Den iagttagne forskel maa formentlig henføres til den større vævslæsion af den nye værtsorganisme ved anvendelse af den operative transplantationsmetode. Denne iagttagelse leder tanken hen paa traumets betydning i cancerens pathogenese.

Paa grundlag af disse undersøgelser er den operative transplantationsmetode anvendt til alle forsøg over tumorernes dødsdosis og til alle transplantationer til paavisning af den ved forskellige indgreb eventuelt udøvede indflydelse paa resistensen mod senere implanteret svulstvæv.

## III.

Der er med carcinomet udført en række undersøgelser over anslagshyppigheden for svulstvæv, der in vitro har været genstand for bestråling med forskellige røntgendoser. *Disse undersøgelser har givet til resultat:*

- 1) Der findes en bestemt, endelig dosis, der totalt hindrer vævets anslagsdygtighed, og denne dosis er ca. 3600 r (maalt i luft med Küstners intensimeter, ligesom de andre røntgendoser, der er anført i resuméet).
- 2) De fundne anslagshyppigheder efter transplantation med in vitro bestrålet carcinomvæv er gjort til genstand for beregninger. Det er herved sandsynliggjort, at beskadigelseskurven er retlinet.

Det fremhæves, at den fundne dødsdosis ved enkeltbestråling af carcinom in vitro er af samme størrelsesorden som de doser, Coutard finder det nødvendigt at naa op til som summationsdosis, hvis helbredelse skal opnaas. Dette synes at støtte den opfattelse, at dødsdosis for tumor maa naas, dersom varig helbredelse skal fremkaldes af røntgentherapi.

## IV.

Der er udført en række undersøgelser over anslagshyppigheden af lymfosarkom, bestrålet in vitro med forskellige røntgendoser og desuden undersøgelser over, om dyrene, der lever 1 maaned efter en universel røntgenbestråling, har en større resistens end den, der findes hos dyr det første døgn efter, at de er bestrålet med samme dosis.

*Disse undersøgelser har givet til resultat:*

- 1) Anslag er iagttaget efter en dosis paa ca. 1600 r.
- 2) Ved en dosis paa 1600 r forlænges latenstiden for svulstvævet anslag, saa anslaget først fremkommer 25 til 30 dage efter transplantationen.
- 3) Ca. 1 maaned efter, den universelle røntgenbestråling har fundet sted, er de tilbageblevne dyrs resistens kendelig større, end resistensen hos dyr det første døgn efter bestråling med samme dosis.

*Heraf drages den slutning:* Man kan ikke ved transplantation paa mus, hvis resistens er nedsat ved universel røntgenbestrå-

ling, finde en dødsdosis for en svagt virulent tumor, der er større end den dosis, der forlænger tumorens latenstid saa meget, at dyrene efter dette tidsrums forløb atter har genvundet deres resistens, eller at de resistensnedsatte dyr er døde. For lymfosarkomets vedkommende vil man, selvom dødsdosis eventuelt er langt over 1600 *r*, kun ved tilfældigheder kunne vente at finde anslag ved en dosis, der er væsentlig større end 1600 *r*, og dødsdosis kan derfor ikke findes ved denne metode.

Ogsaa paa dyr, hvis resistens ikke er nedsat ved universel røntgenbestraaling, er det lykkedes at faa anslag af lymfosarkomvæv, bestraalet in vitro med 1600 *r*, men anslagsprocenten af ubestraalet lymfosarkomvæv paa ubestraalede dyr er for ringe til, at transplantation paa ubestraalede dyr kan anvendes til dødsdosisbestemmelse.

De 1600 *r*, efter hvilke der er fundet anslag, er ca. dobbelt saa stor en dosis som den største dosis, efter hvilken det tidligere er lykkedes at faa anslag af lymfosarkom. Anslagshyppigheden i en enkelt gruppe dyr, der var transplanterede med lymfosarkomvæv, der var bestraalet med 1600 *r*, tyder paa, at dødsdosis for lymfosarkom er langt over 1600 *r*.

Forsøgene viser da, at den tidligere nærede anskuelse, at lymfosarkomceller har en mindre dødsdosis end carcinomceller, næppe er rigtig.

## V.

### *Carcinomet.*

Der er udført en række forsøg over resistensen mod retransplantation med carcinom hos mus, der tidligere har haft anslag af denne tumor, men hvor svulsterne operativt er fjernede en halv snes dage efter implantationen. Disse undersøgelser har vist en betydelig forøgelse af resistensen.

Der er dernæst udført forsøg over virkningen af kun 1 døgn ophold i implantatet i organismen. Implantatet og dets omgivelser fjernes operativt 1 døgn efter implantationen. Det viser sig, at resistensøgningen fremkaldes allerede efter dette korte ophold.

Der udførtes kontrolofforsøg, der viste, at det operative indgreb,

der er nødvendigt for at fjerne carcinomet, respektive implantatet, ikke øver nogen paaviselig indflydelse paa resistensen.

### *Lymfosarkomet.*

Tilsvarende forsøg er udført med lymfosarkomet. Mens det for carcinomets vedkommende var nødvendigt operativt at fjerne de fremkomne svulster, da en transplantation med carcinomet i ca. 92 % af tilfældene havde anslag til følge, har dette ikke været nødvendigt for lymfosarkomets vedkommende. Det antal blivende tumorer, der fremkom efter transplantation med kanyler af ubestraalet lymfosarkomvæv paa ubestraalede dyr, var ikke større, end at dyrene med anslag, uden at kompromittere tal-materialet, lod sig udskyde. Umiddelbart før den efterfølgende retransplantation bestraales musene universelt med 300 r-Küstner. Til trods for denne røntgenbestraaling viste forsøgene en sikker resistensøgning som følge af den primære transplantation. Denne resistensøgning viste sig altsaa (i modsætning til den naturlige resistens) ikke at kunne ophæves gennem en universel røntgenbestraaling af dyrene. Ligesom for carcinomets vedkommende viste forsøg, at allerede eet døgns ophold af implantatet var tilstrækkeligt til at øge resistensen.

### *Heraf drages følgende slutning:*

En concomitant immunitet, som en tumorens vækst ledsagende immunitet mod retransplantation med en homolog tumor, forekommer næppe for carcinomets eller for sarkomets vedkommende; resistensøgningen er knyttet til tiden kort efter transplantationen, før en bosættelse af implantatet har fundet sted. Der findes i litteraturen ikke meddelt iagttagelser over svulst-vævs indflydelse paa senere implanteret svulstvævs anslagshyp-pighed, som ikke lader sig henhøre til en lignende resistens-øgning, opstaaet kort efter transplantationen.

## VI.

### *Carcinomet.*

#### A.

Der er udført en række undersøgelser over det med 16000 r bestraalede carcinomvævs indflydelse paa resistensen.

Disse undersøgelser har vist:

- 1) Implanteret umiddelbart efter bestrålingen, øver det bestråalede væv en øgende indflydelse paa resistensen mod senere implanteret carcinom, men virkningen er mindre end den virkning, ubestraalet væv udøver.
- 2) Implanteres vævet først 1 døgn efter, at bestrålingen har fundet sted, og er det i denne tid opbevaret i termostat ved  $38^{\circ}$  i Tyrodes væske, viser det sig, at vævet nu ikke mere udøver nogen paaviselig indflydelse paa resistensen.

## B.

- 1) Det paavises ved mikrofotografering af vævskulturer af carcinomet dels før og dels efter bestråling af kulturerne med 16000 r, at disse kulturer endnu andet døgn efter bestrålingen viser tydelig arealforøgelse. Længere end til andet døgn er kulturerne ikke fulgt. Cellerne lever altsaa i hvert fald endnu de to første døgn efter bestrålingen til trods for den store røntgendosis.
- 2) Det paavises, at ubestraalet carcinom, opbevaret 1 døgn in vitro i termostat ved  $38^{\circ}$ , holdt fugtigt i steril Tyrodes væske, bevarer sin anslagsdygtighed ved transplantation paa mus.

Af de 2 sidstnævnte forsøg (B 1 og 2) sluttet:

Det bestråalede væv er levende endnu ved implantationen 1 døgn efter bestrålingen, omend det maa antages at være stærkt afsvækket. Hvad enten svulstvævet implanteres ubestraalet eller efter en røntgenbestråling, finder der altsaa efter implantationen et henfald sted af levende implanterede celler i den nye organisme.

*Lymfosarkomet.*

## A.

Med lymfosarkomet er der udført lignende forsøg som de med carcinomet udførte. Ogsaa her viser det røntgenbestrålede væv indflydelse paa resistensen, naar det implanteres umiddelbart efter, at bestrålingen har fundet sted, og der er ingen effect, naar vævet implanteres 1 døgn efter, at bestrålingen har fundet sted.

## B.

Dyrkning in vitro har vist, at væksten af lymfosarkomkulturer vedvarer endnu i andet døgn efter en bestråling med 16000 r.

*Af disse forsøg slttes:*

Naar røntgenbestraalet svulstvæv fremkalder en øgende indflydelse paa resistensen mod senere implanteret homologt svulstvæv, maa det antages at skyldes, at røntgenbeskadigelsen, respektive røntgendrabet af svulstvævet, er tardivt, og hvad enten vævet er bestraalet eller ubestraalet, maa virkningen henføres til den levende celledes funktion, og med afsvækkelsen af cellen afsvækkes ogsaa effecten, og den kan ikke paavises paa et tidspunkt, da cellerne er meget stærkt svækkede, omend de endnu maa antages at være levende. Det røntgenbestraalede svulstvæv øver da sin indflydelse paa resistensen, ikke paa grund af, at en røntgenbestraaling har fundet sted, men til trods for, at den har fundet sted.

De tidligere udførte forsøg paa anvendelse af røntgenbestraalet svulstvæv som terapi hos cancerpatienter savner experimentelt grundlag, da virkningen, der er iagttaget i eksperimenterne, maa henføres til indførelsen af levende celler fra en anden organisme, og da den resistensforhøjelse, man ved implantation af levende celler fra en anden organisme kan opnaa mod transplantations-tumorer, aldrig er paavist at have nogen virkning paa spontan-tumorer. De udførte forsøg yder da ingen støtte for antagelsen af, at der ved røntgenbestraaling af en tumor frigøres stoffer, der fremkalder en forøgelse af organismens resistens mod tumoren.

## ZUSAMMENFASSUNG

### I.

Mit einem transplantablen Mäusekarzinom (Karzinom Krebs I) und einem transplantablen Mäuselymphosarkom wurden eine Reihe von Untersuchungen teils über Variationen in der Häufigkeit des Angehens von Passage zu Passage, teils über die Variationen in der Häufigkeit des Angehens bei 2 Gruppen von Tieren innerhalb derselben Passage durchgeführt.

Diese Untersuchungen haben folgende Resultate ergeben:

Wenn die Tiere innerhalb ein und derselben Passage aus der gleichen Sendung desselben Mäusezüchters stammen und zwischen 14 und 19 Gramm wiegen, und wenn die Dauer der Passagen ungefähr die gleiche ist, bemerkt man innerhalb zweier Tiergruppen keine grösseren Unterschiede in der Häufigkeit des Angehens, als dass sich dieselben durch einen Zufall erklären liessen. Dies gilt sowohl vom Karzinom als auch vom Lymphosarkom.

Die Variationen in der Häufigkeit des Angehens von Passage zu Passage sind in bezug auf das Karzinom nicht grösser als die Variationen, die vermutlich durch irgend einen Zufall hervorgerufen werden können.

Was das Lymphosarkom betrifft, so sind die Variationen in der Häufigkeit des Angehens von Passage zu Passage grösser, als dass man annehmen könnte, sie seien durch einen Zufall hervorgerufen worden.

*Hieraus folgt*, dass es sowohl mit Rücksicht auf das Karzinom als auch bezüglich des Lymphosarkoms möglich ist, sichere Schlüsse zu ziehen, wenn sich bei Versuchen innerhalb derselben Passage bei zwei Tiergruppen Unterschiede in der Häufigkeit des Angehens geltend machen, die ausserhalb des Bereiches

eines Zufalls liegen. Das Karzinom betreffend wird es überdies auch möglich sein, von Passage zu Passage Vergleiche und Schlüsse zu ziehen, wohingegen man sich hinsichtlich des Lymphosarkoms vor solchen Schlüssen hüten soll.

## II.

Es wurden eine Reihe von Versuchen vorgenommen, um das Verhältnis der Leistungsfähigkeit der Kanületransplantationsmethode zu derjenigen der operativen Transplantationsmethode zu erforschen.

Hinsichtlich des *Karzinoms* findet man Folgendes:

Bei der operativen Transplantationsmethode erscheint innerhalb der Observationszeit eine grössere Anzahl Tumoren in einer Grösse, die sie für Transplantationsversuche geeignet macht, als bei der Kanületransplantationsmethode. Der Unterschied in der Anzahl der grossen Tumoren übersteigt dreimal den mittleren Fehler. Dagegen ist die Häufigkeit des Angehens bei den Tieren die gleiche, sei es, dass sie nach der einen oder der anderen Methode transplantiert worden sind.

Mit Rücksicht auf das *Lymphosarkom* bemerkt man bei Transplantation auf universell röntgenbestrahlte Tiere ebenfalls ein häufigeres Auftreten von grossen Geschwülsten bei Anwendung der operativen Transplantationsmethode als bei Anwendung der Kanületransplantationsmethode, doch fällt dieser Unterschied innerhalb der Grenzen eines möglichen Zufalls. Die Häufigkeit des Angehens bei Tieren, die nach der einen oder der anderen Methode transplantiert wurden, weist keinen sicheren Unterschied auf.

Bei Transplantation von Lymphosarkomgewebe auf unbestrahlte Mäuse ist die Häufigkeit des Angehens nach Anwendung der operativen Transplantationsmethode grösser als nach Anwendung der Kanületransplantationsmethode. Dieser Unterschied fällt nicht in den Bereich von Zufallsmöglichkeiten.

Es zeigt sich demnach, dass die operative Transplantationsmethode der Kanületransplantationsmethode überlegen ist. Der beobachtete Unterschied muss vermutlich der grösseren Gewebsverletzung im neuen Empfängerorganismus bei Anwendung der operativen Transplantationsmethode zugeschrieben werden. Diese

Beobachtung lenkt die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung des Traumas für die Pathogenese des Krebses.

*Auf Grund dieser Untersuchungen* wurde die operative Transplantationsmethode bei allen Versuchen über die Todesdosis der Tumoren angewandt, sowie bei allen Transplantationen zwecks Nachweisung des durch verschiedene Eingriffe möglicherweise ausgeübten Einflusses auf die Resistenz gegen nachträglich implantiertes Geschwulstgewebe.

### III.

Mit dem Karzinom wurden eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt über die Häufigkeit des Angehens der Geschwulstgewebe, die in vitro der Bestrahlung mit verschiedenen Röntgendosen ausgesetzt waren. *Diese Untersuchungen haben folgendes Resultat ergeben:*

- 1) Es gibt eine bestimmte, endgültige Dosis, die die Wirkungsfähigkeit des Gewebes total verhindert; diese Dosis beträgt ungefähr 3600 *r* (mit Küstners Intensimeter in Luft gemessen, gleichwie die übrigen, in dieser Zusammenfassung erwähnten Röntgendosen).
- 2) Die gefundene Häufigkeit des Angehens nach Transplantation mit in vitro bestrahltem Karzinomgewebe wurde zum Gegenstand von Berechnungen gemacht. Es erscheint dadurch wahrscheinlich, dass die Schädigungskurve geradlinig verläuft.

Es wird hervorgehoben, dass die gefundene Todesdosis bei Einzelbestrahlung von Karzinom in vitro dieselbe Grössenordnung aufweist wie die Dosen, die Coutard als Summationsdosis für notwendig hält, um Heilung erzielen zu können. Dies scheint die Auffassung zu stützen, dass man die Todesdosis des Tumors erreichen muss, um mit Hilfe von Röntgentherapie dauernde Heilung erzielen zu können.

### IV.

Es wurden eine Reihe von Untersuchungen über die Häufigkeit des Angehens von in vitro mit verschiedenen Röntgendosen bestrahltem Lymphosarkom ausgeführt, ferner Untersuchungen darüber, ob Tiere, die nach universeller Röntgenbestrahlung

noch einen Monat am Leben bleiben, im Besitze einer grösseren Widerstandskraft sind als diejenige Resistenz, die man bei Tieren am ersten Tag nach der Bestrahlung mit der gleichen Dosis antrifft.

*Diese Untersuchungen haben folgendes Resultat ergeben:*

- 1) Noch nach einer Dosis von ungefähr 1600 *r* konnte man das Angehen des Tumors beobachten.
- 2) Bei einer Dosis von 1600 *r* wird die Latenzzeit für das Angehen des Geschwulstgewebes verlängert, so dass dasselbe erst 25 bis 30 Tage nach der Transplantation angeht.
- 3) Ungefähr einen Monat, nachdem die universelle Röntgenbestrahlung stattgefunden hat, ist die Widerstandskraft der überlebenden Tiere sichtbar grösser als die Resistenz bei Tieren am ersten Tag nach der Bestrahlung mit derselben Dosis.

*Hieraus lässt sich Folgendes schliessen:* Durch Transplantation auf Mäuse, deren Resistenz durch universelle Röntgenbestrahlung herabgesetzt ist, kann man keine Todesdosis für einen schwach virulenten Tumor finden, die grösser wäre als die Dosis, durch welche die Latenzzeit des Tumors so sehr verlängert wird, dass die Tiere nach Verlauf dieser Zeit ihre Widerstandskraft wiedergewonnen haben, oder dass die resistenzverringerten Tiere eingegangen sind. In Bezug auf das Lymphosarkom wird man, selbst wenn die Todesdosis möglicherweise weit über 1600 *r* beträgt, nur durch Zufall das Angehen des Tumors durch eine Dosis erwarten können, die wesentlich mehr als 1600 *r* beträgt; die Todesdosis lässt sich daher nicht durch diese Methode finden.

Auch an Tieren, deren Resistenz nicht durch universelle Röntgenbestrahlung herabgesetzt war, gelang es, das Angehen von *in vitro* mit 1600 *r* bestrahltem Lymphosarkomgewebe zu erreichen, aber der Prozentsatz des angegangenen, unbestrahlten Lymphosarkomgewebes bei unbestrahlten Tieren ist allzu niedrig, um Transplantation auf unbestrahlte Tiere zur Bestimmung der Todesdosis heranziehen zu können.

Die 1600 *r*, nach denen das Angehen des Gewebes konstatiert wurde, stellen eine ungefähr doppelt so grosse Dosis dar als die grösste Dosis nach welcher es bisher geglückt war, Angehen von Lymphosarkom zu erzielen. Die Häufigkeit des Angehens bei

einer bestimmten Gruppe von Tieren, die mit 1600 *r* bestrahltem Lymphosarkomgewebe transplantiert waren, deutet darauf hin, dass die Todesdosis für Lymphosarkom weit über 1600 *r* liegt.

Die Versuche zeigen also, dass die bisherige Annahme, Lymphosarkomzellen hätten eine geringere Todesdosis als Karzinomzellen, kaum auf Richtigkeit beruht.

## V.

### *Das Karzinom.*

Es wurden eine Reihe von Untersuchungen über die Resistenz gegen Retransplantation mit Karzinom bei Mäusen angestellt, bei denen schon zu einem früheren Zeitpunkt Angehen des Tumors zu verzeichnen war, wo aber die Geschwülste 10 Tage nach der Implantation operativ entfernt worden waren. Diese Untersuchungen zeigen eine bedeutende Erhöhung der Resistenz.

Daraufhin wurden Versuche über die Wirkung eines bloss eintägigen Verweilens des Implantats im Organismus angestellt. Das Implantat und dessen Umgebung wurde 1 Tag nach der Implantation operativ entfernt. Es zeigt sich, dass schon nach diesem kurzen Zeitraum eine Resistenzerhöhung hervorgerufen wird.

Es wurden Kontrollversuche vorgenommen, die bewiesen, dass der zur Entfernung des Karzinoms resp. des Implantats erforderliche operative Eingriff keinen nachweisbaren Einfluss auf die Resistenz ausübt.

### *Das Lymphosarkom.*

Ähnliche Versuche wurden mit dem Lymphosarkom ausgeführt. Während man mit Rücksicht auf das Karzinom genötigt war, die entstandenen Geschwülste operativ zu entfernen, da eine Transplantation mit Karzinom in etwa 92 % der Fälle Angehen zur Folge gehabt hatte, war dies in Bezug auf das Lymphosarkom nicht notwendig. Die Anzahl der bleibenden Tumoren, die nach Transplantation mittels Kanüle von unbestrahltem Lymphosarkomgewebe auf unbestrahlte Tiere entstanden, war nicht grösser, als dass die Tiere, bei denen der Tumor angegangen war, ausgeschlossen werden konnten, ohne dass dadurch das Zahlenmaterial beeinträchtigt worden wäre. Unmittelbar vor der nachfolgenden Retransplantation wurden die Mäuse mit 300 *r*-

Küstner universell bestrahlt. Trotz dieser Röntgenbestrahlung zeigten diese Versuche eine sichere Resistenzerrhöhung infolge der primären Transplantation. Es zeigte sich also, dass diese Resistenzerrhöhung (im Gegensatz zur natürlichen Widerstandskraft) durch eine universelle Röntgenbestrahlung der Tiere nicht wieder aufgehoben werden konnte. Ähnliche Versuche wie mit dem Karzinom zeigten, dass schon ein eintägiges Verweilen des Implantats genügt, um die Resistenz zu erhöhen.

*Hieraus lässt sich folgender Schluss ziehen:*

Eine concomittierende Immunität, wie die das Wachstum eines Tumors begleitende Immunität gegen Retransplantation mit einem homologen Tumor, gibt es kaum in bezug auf das Karzinom oder das Lymphosarkom; die Resistenzerrhöhung ist an die Zeit kurz nach der Transplantation gebunden, noch bevor sich das Implantat festgesetzt hat. In der Literatur werden keine Beobachtungen erwähnt über den Einfluss von Geschwulstgewebe auf die Häufigkeit des Angehens von nachträglich implantiertem Geschwulstgewebe, der sich nicht auf eine ähnliche, bald nach der Transplantation entstandene Resistenzerrhöhung zurückführen liesse.

## VI.

### *Das Karzinom.*

#### A.

Eine Reihe von Untersuchungen wurden über den Einfluss des mit 16000 r bestrahlten Karzinomgewebes auf die Resistenz angestellt.

Diese Untersuchungen haben Folgendes ergeben:

- 1) Unmittelbar nach der Bestrahlung implantiert, übt das bestrahlte Gewebe einen belebenden Einfluss auf die Resistenz gegen später implantiertes Karzinom aus, doch ist die Wirkung geringer als diejenige, die unbestrahltes Gewebe ausübt.
- 2) Wird das Gewebe erst einen Tag nach der Bestrahlung implantiert, und wird es in der Zwischenzeit in einem Thermostat in Tyrodelösung bei 37° aufbewahrt, so zeigt es sich, dass das Gewebe jetzt keinen nachweisbaren Einfluss mehr auf die Resistenz ausübt.

## B.

- 1) Durch Mikrophotographie von Gewebekulturen des Karzinoms teils vor und teils nach der Bestrahlung der Kulturen mit 16000 *r* wird nachgewiesen, dass diese Kulturen noch am zweiten Tag nach der Bestrahlung eine deutliche Arealerweiterung zeigen. Länger als bis zum zweiten Tag wurden die Kulturen nicht verfolgt. Die Zellen leben also auf jeden Fall trotz der grossen Röntgendosis noch die ersten Tage nach der Bestrahlung.
- 2) Es wird nachgewiesen, dass unbestrahltes Karzinom, einen Tag lang in vitro in einem Thermostat bei 37° aufbewahrt und in steriler Tyrodelösung feucht erhalten, seine Wirkungsfähigkeit bei der Transplantation auf Mäuse bewahrt hat.

Aus den beiden letztgenannten Versuchen (B 1 und 2) lässt sich Folgendes schliessen:

Das bestrahlte Gewebe lebt noch bei der Implantation einen Tag nach der Bestrahlung, wenngleich man annehmen muss, dass es sehr abgeschwächt ist. Gleichviel, ob das Geschwulstgewebe in unbestrahltem Zustand oder nach einer Röntgenbestrahlung implantiert wird, so findet nach der Implantation ein Zerfall von lebend implantierten Zellen im neuen Organismus statt.

### *Das Lymphosarkom.*

## A.

Mit unserem Lymphosarkom wurden ähnliche Versuche wie mit dem Karzinom ausgeführt. Auch hier übt das röntgenbestrahlte Gewebe Einfluss auf die Resistenz aus, wenn es unmittelbar nach der Bestrahlung implantiert wird, es ist aber keine Wirkung zu verzeichnen, wenn das Gewebe erst einen Tag nach der Bestrahlung implantiert wird.

## B.

Züchtung in vitro hat gezeigt, dass das Wachstum von Lymphosarkomkulturen noch zwei Tage nach der Bestrahlung mit 16000 *r* andauert.

*Aus diesen Versuchen wird Folgendes geschlossen:*

Wenn röntgenbestrahltes Geschwulstgewebe einen fördernden Einfluss auf die Resistenz gegen später implantiertes, homologes

Geschwulstgewebe ausübt, so lässt sich als Grund hierfür annehmen, dass die Röntgenschädigung resp. der Röntgentod des Geschwulstgewebes tardiv ist, und gleichviel, ob das Gewebe bestrahlt oder unbestrahlt ist, muss man die Wirkung auf die Funktion der lebenden Zelle zurückführen. Gleichzeitig mit der Abschwächung der Zellen wird aber auch der Effekt abgeschwächt und er ist nicht mehr nachweisbar zu einem Zeitpunkt, wo die Zellen stark geschwächt sind, wenngleich sie vermutlich noch leben. Das röntgenbestrahlte Geschwulstgewebe übt seinen Einfluss auf die Resistenz aus, nicht weil eine Röntgenbestrahlung stattgefunden hat, sondern trotzdem dieselbe stattgefunden hat.

Die bisher unternommenen Versuche, röntgenbestrahltes Geschwulstgewebe als Therapie bei Krebspatienten anzuwenden, entbehren der experimentellen Grundlage, da die bei den Experimenten beobachtete Wirkung auf das Einführen lebender Zellen von einem anderen Organismus zurückgeführt werden muss und da niemals nachgewiesen wurde, dass die Resistenzerhöhung gegen Transplantationstumoren, die man durch Implantation lebender Zellen von einem anderen Organismus erzielen kann, einen Einfluss auf Spontantumoren gehabt hätte. Durch die vorgenommenen Versuche wird daher die Annahme keineswegs gestützt, dass durch Röntgenbestrahlung eines Tumors Stoffe freigemacht würden, die eine Erhöhung der Resistenz des Organismus gegen Tumoren hervorrufen.

## LITTERATURFORTEGNELSE

- Apolant, H.:** Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arbeiten aus dem Königlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. Jena 1906, p. 1.
- Arntzen, L., Krebs, C.:** Acta radiologica, **4**, 1925, p. 5.
- Bashford, E. F., Murray, J. A., Cramer, W.:** The Imperial Cancer Research Fund, Third Scientific Report, London, p. 315, 1908.
- Bashford, E. F., Murray, J. A., Haaland, M.:** The Journal of Pathology and Bacteriology, **12**, 435, 1908.
- Bashford, E. F., Murray, J. A., Haaland, M., Bowen, W. H.:** The Imperial Cancer Research Fund, Third Scientific Report, London, p. 262, 1908.
- Braun, R. und Holthusen, H.:** Strahlentherapie, **34**, 707, 1929.
- Caspari, W.:** Zeitschrift für Krebsforschung, **21**, 131, 1924.
- Caspari, W.:** Kolle, Kraus & Uhlenhuth: Handb. d. path. Mikroorganismen 3. Aufl., Jena, 1929, **I. 2.** 1224.
- Caspari, W., u. Dessauer, F.:** Acta radiologica, **6**, 241, 1926.
- Chambers, H., Russ, S.:** The Journal of Cancer Research, **10**, 109, 1926.
- Chambers, H., Russ, S.:** The Lancet, 71, 1929, I.
- Chambers, H. & Scott, G.:** The British Journal of experimental Pathology. **5**, 1, 1924.
- Chambers, H., Scott, G. & Russ, S.:** The Lancet, 212, 1922, I.
- Contamin, A.:** Bulletin de l'Association française pour l'Etude du Cancer, **3**, 160, 1910.
- Coutard, H.:** The Lancet, 1, 1934, II.
- Cramer, W.:** Methoden der experimentellen Krebsforschung. Abderhalden, E.: Handb. d. biologischen Arbeitsmethoden, Wien—Berlin 1932, Abt. VIII, Teil 2, 747.
- Crowther, J. A.:** Brit. Journ. of Radiol. **23**, 292, 1927.
- Ehrlich, P.:** Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Arbeiten aus dem Königlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M., 77, Jena, 1906.
- Faber, B.)\*:** Röntgenbiologische Untersuchungen mit Gewebekulturen als Indikator. Disputats, København 1935.

\*) Tilføjet under trykningen.

- Fibiger, J. & Møller, P.:** Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab. Biologiske Meddelelser **6**, 4, 1927.
- Fischer, A.:** Zeitschrift f. Krebsforschung, **24**, 580, 1927.
- Fischer, A.:** Gewebezüchtung. München, 1930, 172.
- Fischer, A.:** Strahlentherapie, **40**, 54, 1931.
- Fischer, A. & Baastrup:** cit. **Fischer:** Gewebezüchtung. München, 1930, 435.
- Furth, J., Seibold, H. R. & Rathbone, R. R.:** The American Journal of Cancer, **19**, 521, 1933.
- Glocher, R. & Reuss, A.:** Strahlentherapie. **47**, 28, 1933.
- Haaland, M.:** Norsk Magasin f. Lægevidenskaben, **105**, 1907.
- Haaland, M.:** Proceed. Royal Society, London, Series B, 1910, **82**, 293.
- Haaland, M.:** The Imperial Cancer Research Fund, Fourth Scientific Report, London, 1911, 1.
- Hanson, F. B. & Heys, F.:** The American Naturalist, **63**, 201, 1929.
- Holthusen, H. u. Zweifel, C.:** Strahlentherapie, **43**, 249, 1932.
- Itami, Shigemitsu:** The Journal of Cancer Research, **4**, 23, 1919.
- Itami, Shigemitsu:** The Journal of Cancer Research, **10**, 128, 1926.
- Jensen, C. O.:** Hospitalstidende, 489, 1902.
- Jensen, C. O.:** Centralbl. f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. I. **34**, 28, 1903.
- Juul, J.:** Experimental Studies on Roentgen Treatment of Malignant Tumors. Acta radiologica. Supplementum IX. Disputats, Stockholm 1929.
- Glocher, R. Langendorff, H. & Reuss, A.:** Strahlentherapie, **46**, 517, 1933.
- Kellock, Th. H. & Champers, Helen:** The Lancet, 217, 1922, I.
- Kemp, T. & Juul, J.:** Acta pathologica & microbiologica scandinavica, **7**, 279, 1930.
- Krebs, C.:** The Effect of Roentgen Irradiation on The Interrelation Between Malignant Tumors and Their Hosts. Acta radiologica. Supplementum VIII. Disputats, Stockholm, 1929.
- Krebs, C. & Busch, Fanny:** Acta radiologica, **12**, 395, 1931.
- Krebs, C. & Faber, B.:** Hospitalstidende, 65, 1932.
- Krebs, C., Rask-Nielsen, H. C. & Wagner, Aa. (I):** The Origin of Lymphosarcomatosis and Its Relation to Other Forms of Leukosis in White Mice. Acta radiologica. Supplementum X. Stockholm, 1930.
- Krebs, C., Rask-Nielsen, H. C. & Wagner Aa. (II):** Acta radiologica. **11**, 487, 1930.
- Krönig, B. & Friedrich, W.:** Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie. Berlin 1918. III Sonderband zu Strahlentherapie.
- Langendorff, H. & M.:** Strahlentherapie, **40**, 97, 1931.
- Langendorff, H. & M. & Reuss, A.:** Strahlentherapie, **46**, 289, 1933.
- Langendorff, H. & M. & Reuss, A.:** Strahlentherapie, **46**, 655, 1933.
- Laser, H.:** Strahlentherapie, **38**, 391, 1930.
- Laser, H. & Halberstaedter:** Zeitschrift f. Krebsforschung, **29**, 411, 1929.
- Lazarus-Barlow W. S. & Parry R. H.:** The British Journal of Exp. Pathology, **4**, p. 80 & 247, 1923.

- Meidner, S.:** Zeitschrift f. Krebsforschung, **11**, 415, 1912.
- Michaelis, L.:** Zeitschrift f. Krebsforschung, **4**, 1, 1906.
- Mottram, J. C.:** The Lancet, p. 961, 1930, I.
- Muller, H. J.:** Science, **66**, 84, 1927.
- Munck, W.:** Studier over Makrofagernes Betydning ved malign Svulstvækst. Disputats, København, 1933.
- Murphy, J. B. & Morton, J. J.:** Journal of Experimental Medicine, **22**, 204, 1915.
- Nather, K.:** Zeitschrift f. Krebsforschung, **19**, 114, 1923.
- Oliver, C. P.** Science, **71**, 44, 1930.
- Packard, Ch.:** Journ. of Cancer Research, **10**, 319, 1926.
- Packard, C. & Lauritsen, C. C.:** Science, **73**, 321, 1931, I.
- Putnoky, J.:** Zeitschrift f. Krebsforschung, **32**, 520, 1930.
- Regaud Cl. et Ferroux, R.:** Zeitschrift f. Krebsforschung, **32**, 10, 1930.
- Rous, P. & Murphy, J. B.:** Berl. klin. Wochenschrift, 1913 p. 651.
- Russ, S.:** The Canadian Medical Association Journal, **12**, 841, 1922.
- Russ, S.:** Brit. Journ. of Radiology, **29**, 275, 1924.
- Russ, S. & Scott, G.:** The Lancet, p. 374, 1926, II.
- Russell, B. R. G.:** The Imperial Cancer Research Fund, London, Fifth Scientific Report, p. 1, 1912.
- Santesson, L.:** Uppsala Läkareförenings förhandlingar, **34**, 491, 1928.
- Small, J. C., Evans, M. J. and Krumbhaar, E. B.:** The Journal of Cancer Research, **9**, 316 1925.
- Small, J. C., Evans, M. J. and Krumbhaar, E. B.:** The Journal of Cancer Research, **9**, 323 1925.
- Stubbe, H.:** The American Naturalist, **64** p. 180, 1933.
- Sugiura, Kanematsu:** The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy, **31**, 614, 1934.
- Sigiura, Kanematsu and Stanley, R. Benedict:** The American Journal of Roentgenology, **20**, 142, 1928.
- Uhlenhuth, P.:** Medizinische Klinik, **8**, 1496, 1912.
- Wagner, Aa.:** Acta Radiologica, 1929, p. 539.
- Wagner, Aa.:** Det medicinske Selskabs i København's Forhandlingar, 1930—31 p. 68, København 1931.
- Wagner, Aa.:** Undersøgelser over Cancerresistensen hos hvide Mus. Disputats, Aarhus, 1933.
- Weatherwax, J. L., Leddy, E. T. Morris, H. H.:** The Journal of Cancer Research, **9**, 298, 1925.
- Wedd, B. H., Morson, A. C. & Russ, S.:** The Journal of Pathology and Bacteriology, **18**, 566, 1914.
- Westergaard, Meisen, V.:** Røntgenstraalernes Virkning paa maligne Svulster. Disputats, København, 1909.
- Westergaard & Nybølle:** Statistikens Teori i Grundrids, København 1927.
- Woglom, William H.:** The Cancer Review, **4**, 129, 1929.

- Wood, F. C.:** The Journal of the American Medical Association, **84**, p. 4. 1925.
- Wood, F. C. (I):** The Radiology, **5**, 199, 1925.
- Wood, F. C. (II):** The Journal of the American Medical Association, **85**, II, p. 1039, 1925.
- Wood, F. C.:** The Journal of Cancer Research, **10**, 113, 1926.
- Wood, F. C.:** III Congrès international de radiologie, Paris 1931, p. 254.
- Wood, F. C. and Prigosen, Rosa E.:** The Journal of Cancer Research, **9**, 287, 1925.
- Wood, F. C. & Prime, Fr.:** The Journal of the American Medical Association, **74**, 308, 1920.
-

TAVLE I.



**Fotografi nr. 1.** (Se teksten side 13).'

Mus der uden at være bestrålet med røntgen blev implanteret med lymfosarkomvæv, der in vitro var bestrålet med 4 S—N. (= 1040 maalt med Hammers dosimeter paa underlaget). Død 35 dage efter implan-tationen.

TAVLE II.



**Fotografi nr. 2.** (Se teksten side 20).  
Mus implanteret med carcinomet. Død 35 dage efter  
implantationen.

TAVLE III.



**Fotografi nr. 3.** (Se teksten side 22).

Bestraalet med 300 r; derefter implanteret med lymfosarkom. Fotograferet 30 dage efter implantationen; døde 2 dage senere. Billedet viser en hurtigt voksende tumor, der har bredt sig som en tyk infiltrerende tumormasse paa hele dyrets forside.

TAVLE IV.

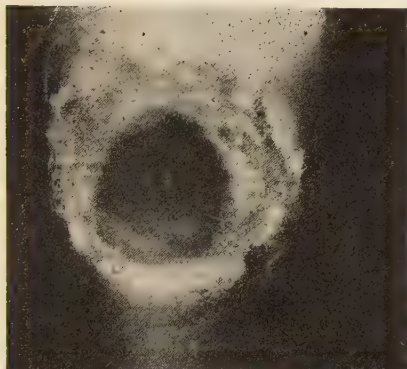


**Fotografi nr. 4.** (Se teksten side 32).

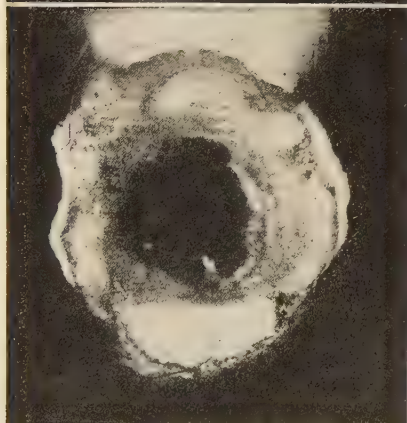
Ubestraalet mus implanteret med lymfosarkom med anvendelse af operationstransplantations-tekniken. Implanteret 20 dage før. Dræbt. Sektionen viste infiltrativ vækst i thoraxvæggen og peritoneum. Ingen organforandringer.

TAVLE V.

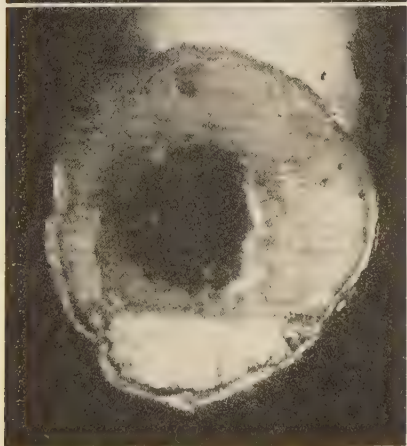
Fot. nr.  
5 A.



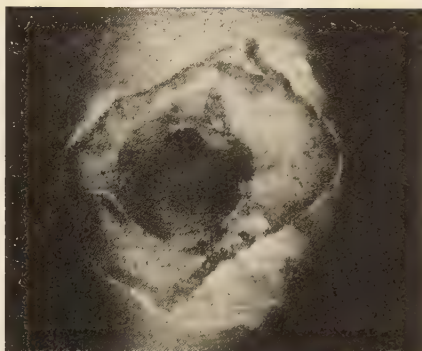
Fot. nr.  
5 B.



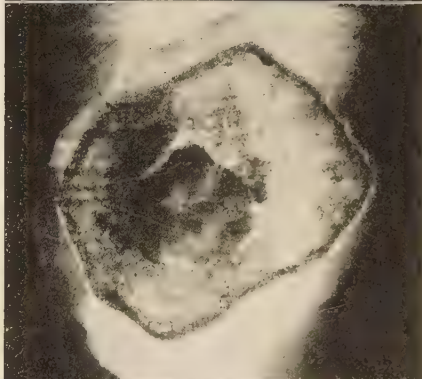
Fot. nr.  
5 C.



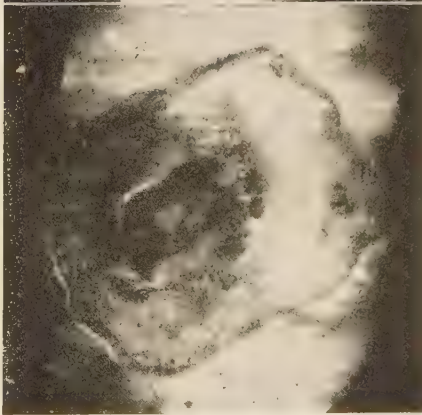
Fot. nr.  
6 A.



Fot. nr.  
6 B.



Fot. nr.  
6 C.



(Se teksten side 97).

Ovenstaaende 6 fotografier viser 2 vævskulturer af carcinomet. Alle 6 mikrofotografier er taget ved samme forstørrelse (ca. 13 gange forstørret). Umiddelbart efter fotografering af de to øverste billeder blev vævskulturen til højre (nr. 6 A.) bestrålet med 16000 r. Vævskulturen til venstre (nr. 5 A.) forblev ubestruet. Fot. nr. 5 B og 6 B. viser samme kulturer 24 timer efter bestrålingen og Fot. nr 5 C. og 6 C. viser samme kulturer 48 timer efter bestrålingen. Som det ses, vokser den bestrålede kultur endnu andet døgn efter bestrålingen.



**Fotografi nr. 7 A.** (Se teksten side 98).

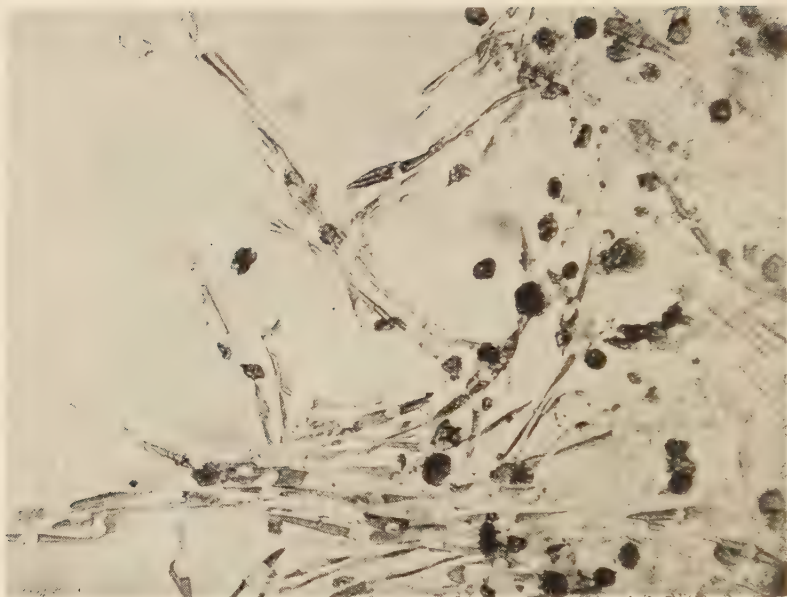
Mikrofotografi nr. 7 A og nr. 7 B viser samme del af samme vævskultur af lymfosarkom optaget ved samme forstørrelse (ca. 40 gange forstørret). Fotografi nr. 7 A er optaget 24 timer efter røntgenbestraaling af kulturen med 16000 r. Fotografi nr. 7 B er optaget 24 timer senere. Som det ses vokser kulturen endnu 2. døgn efter bestraalingen.

TAVLE VII.



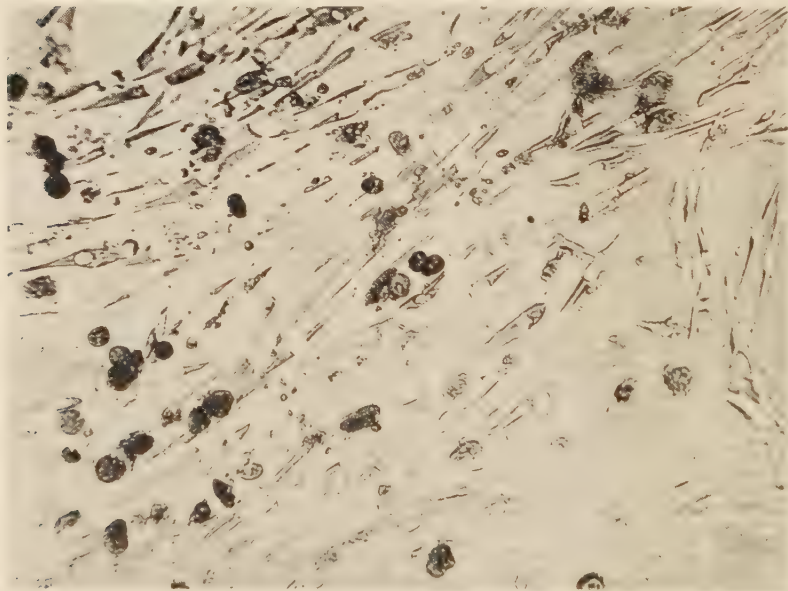
**Fotografi nr. 7 B.** (Se texten side 98).  
Se under fotografi nr. 7 A, tavle VI.

TAVLE VIII.



**Fotografi nr. 8.** (Se teksten side 98).

Viser ydre del af vækstzonen af en lymfosarkomkultur 24 timer efter  
bestraaling med 16000 r. (Forstørrelse ca. 150 gange).



**Fotografi nr. 9.** (Se teksten side 98).

Viser ydre del af vækstzonen af en lymfosarkomkultur 24 timer efter  
bestraaling med 16000 r. (Forstørrelse ca. 150 gange).





Side 33 Tabel Nr. 8 — Side 34 Tabel Nr. 9  
*der staar:*

Forsøg Nr. 17-18-19-20-21

*læs:*

Forsøg Nr. 20-21-22-23-24

